

LES VARIATIONS LEUCOCYTAIRES CHEZ LE NOURRISSON

LEUR ÉTUDE DANS L'ÉPREUVE
DE
L'HÉMOCLASIE DIGESTIVE CHEZ L'ATHREPSIQUE

Travail de la Clinique Médicale Infantile de M. le Professeur HAUSHALTER

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le Jeudi 21 Décembre 1922

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

BRENAS Pierre-Jean-André

né le 2 décembre 1890, à Nancy (M.-et-M.)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE :	{	MM. HAUSHALTER, professeur.....	Président.
		ETIENNE, professeur.....	Juges.
		P. MATHIEU, agrégé.....	
		L. CAUSSADE, agrégé.....	

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur
les diverses parties de l'enseignement médical.

NANCY
IMPRIMERIE M. COLIN, 11, RUE DES QUATRE-ÉGLISES

1922

LES VARIATIONS LEUCOCYTAIRES CHEZ LE NOURRISSON

LEUR ÉTUDE DANS L'ÉPREUVE
DE
L'HÉMOCLASIE DIGESTIVE CHEZ L'ATHREPSIQUE

Travail de la Clinique Médicale Infantile de M. le Professeur HAUSHALTER

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le Jeudi 21 Décembre 1922

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

BRENAS Pierre-Jean-André

né le 2 décembre 1890, à Nancy (M.-et-M.)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE :

{	MM. HAUSHALTER, professeur.....	<i>Président.</i>
	ETIENNE, professeur.....	{ <i>Juges.</i>
	P. MATHIEU, agrégé.....	
	L. CAUSSADE, agrégé.....	

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

NANCY

IMPRIMERIE M. COLIN, 44, RUE DES QUATRE-ÉGLISES

1922



UNIVERSITÉ DE NANCY — FACULTÉ DE MÉDECINE

Doyen : M. E. MEYER, O *, I U.

Assesseur : E. SIMON, *, I U.

Doyen honoraire : M. F. GROSS, O *, I U.

Professeurs honoraires : MM. A. NICOLAS, *, I U ; A. PRENANT, *, I U ;
F. GROSS, O *, I U ; H. CHRÉTIEN, I U ; A. HERRGOTT, O *, I U.

Professeurs.

Chimie médicale et toxicologie.....	M. L. GARNIER, I U.
Hygiène.....	M. E. MACÉ, *, I U.
Physiologie.....	M. E. MEYER, O *, I U.
Clinique médicale.....	M. E. SIMON, *, I U.
Histoire naturelle médicale.....	M. P. VUILLEMIN, I U.
Médecine légale.....	M. P. PARISOT, O *, I U.
Clinique des maladies des enfants.....	M. P. HAUSHALTER, *, I U.
Anatomie pathologique.....	M. L. HOCHÉ, *, I U.
Clinique médicale.....	M. G. ÉTIENNE, *, I U.
Clinique chirurgicale.....	M. A. VAUTRIN, *, I U.
Clinique des maladies syphilitiques et cutanées.....	M. L. SPILLMANN, *, I U.
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie.....	M. R. FRÉLICH, *, I U.
Physique médicale.....	M. M. LAMBERT, I U.
Clinique obstétricale et Accouchements.....	M. A. FRUHINSHOLZ, *, I U.
Histologie.....	M. R. COLLIN, *, I U.
Anatomie descriptive.....	M. M. LUCIEN, *, I U.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	M. P. JACQUES, *, I U.
Clinique des voies urinaires.....	M. P. ANDRÉ, *, I U.
Clinique chirurgicale.....	M. G. MICHEL, *, I U.
Médecine opératoire.....	M. N.

Chargés de cours complémentaires.

Clinique des maladies des vieillards.....	M. L. RICHON, *, I U, agrégé libre.
Pathologie interne.....	M. L. RICHON, *, I U, agrégé libre.
Accouchements (cours théorique).....	M. S. RÉMY, I U, agrégé libre.
Clinique des maladies tuberculeuses (1).....	M. M. PERRIN, I U, agrégé.
Thérapeutique.....	M. M. PERRIN, I U, agrégé.
Clinique des maladies tuberculeuses (1).....	M. J. PARISOT, O *, I U, agrégé.
Pathologie expérimentale et pathologie générale.....	M. J. PARISOT, O *, I U, agrégé.
Pathologie externe.....	M. A. BINET, I U, agrégé.
Clinique médicale élémentaire (1).....	M. L. CAUSSADE, A U, agrégé.
Clinique ophtalmologique.....	M. P. JEANDELIZE, agrégé, A U.
Clinique des maladies mentales.....	M. R. LALANNE, I U.
Clinique chirurgicale élémentaire (1).....	M. M. BARTHÉLEMY, *, I U.
Cours d'hydrologie.....	M. M. PERRIN, I U.
Clinique d'électrothérapie.....	M. N.

Agrégés en exercice

M. H. ROBERT, I U.	M. J. PARISOT, O *, I U.	M. P. JEANDELIZE, A U.
M. A. BINET, I U.	M. C. FAIRISE, A U.	M. L. CAUSSADE, A U.
M. M. PERRIN, I U.	M. P. MATHIEU, A U.	M. M. BARTHÉLEMY, *, A U.
M. G. THIRY, *, I U.	M. L. JOB, *, A U.	

Agrégés libres

MM. FÉVRIER, G O *, I U ; G. GROSS, *, I U ; L. RICHON, *, I U ;
S. RÉMY, I U ; M. BUSQUET, I U.

M. H. COIFFARD, I U, Secrétaire.

M. F. LAMBERT DES CILLEULS, *, U, Secrétaire honoraire.

(1) Fondation de l'Université.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ni les approuver ni les imputer.

A MA FEMME

A MES PARENTS

A TOUS LES MIENS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE :
Monsieur le Professeur HAUSHALTER,
Professeur de clinique médicale infantile,
Chevalier de la Légion d'honneur.

A MES JUGES :
Monsieur le Professeur ÉTIENNE,
Professeur de clinique médicale,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Membre correspondant de l'Académie de Médecine.

Monsieur le Professeur agrégé MATHIEU.

Monsieur le Professeur agrégé L. CAUSSADE.

A TOUS MES MAÎTRES
de la Faculté et des Hôpitaux,

Table des Matières

	Pages
AVANT-PROPOS	7
INTRODUCTION.	11

PREMIÈRE PARTIE

Les variations leucocytaires chez le nourrisson

CHAPITRE PREMIER. — Facteurs extra-digestifs des variations leucocytaires	15
§ 1. — Facteurs extrinsèques : le moment, la température extérieure, l'influence du bain	16
§ 2. — Facteurs intrinsèques : l'âge et le poids (figures), les changements de position, le lien de prélèvement, l'état local, la respiration, les cris (figures), rôle du système vago-sympathique, influence de la fièvre	18
CHAPITRE II. — Facteurs de variations leucocytaires d'origine digestive. Quantité de lait ingéré. Sa nature. Importance de la teneur en caséine. Autres facteurs chimiques (iode, phosphore). Rapidité d'ingestion (tachyphagie). Rapidité de digestion (influence du repas précédent)	30
CHAPITRE III. — Importance pratique de certains facteurs	37
CHAPITRE IV. — Fausses variations imputables à la technique hématimétrique.	42
CHAPITRE V. — Expériences personnelles : a) Chez le nourrisson ; b) Chez l'animal (jeune agneau). Interprétation des résultats	45

DEUXIÈME PARTIE

Les variations leucocytaires dans l'épreuve de l'hémoclasie digestive chez le nourrisson athrepsique

CHAPITRE PREMIER. — Les éléments de la crise hémoclasique : La leucopénie seule ne suffit pas à caractériser le choc. Nécessité de lui adjoindre un second signe : l'étude de la formule leucocytaire	71
---	----

	Pages.
CHAPITRE II. — Courbes et formules leucocytaires : Interprétation. Considérations pathogéniques.....	76
CHAPITRE III. — Valeur de l'hémoclasie digestive chez le nourrisson.....	95
CONCLUSIONS.....	101
INDEX BIBLIOGRAPHIQUE.....	105

Avant-Propos

Pour l'étudiant en médecine arrivé au terme de ses études, que la thèse vient parachever, il est de tradition qu'il retrace en quelques mots ce que fut son passage à la Faculté et à l'Hôpital, et qu'il exprime les sentiments de reconnaissance qu'il éprouve au fond de lui-même envers ceux qui l'ont instruit et formé pour la vie médicale.

Cette coutume, nous nous y conformons volontiers et d'autant mieux que, véritablement, elle répond à un besoin spirituel et que, comme à tout moment qui marque sa date dans la vie, l'esprit s'arrête de lui-même, se recueille pour égrener les souvenirs des jours passés.

Nos études, commencées il y a douze ans, étaient brutalement interrompues le 2 août 1914 par la guerre. Quatre années, vécues parmi les combattants, ont fait passer sous nos yeux des horreurs, des misères indescriptibles, mais aussi de quels magnifiques exemples n'avons-nous pas été témoin ! Que de beaux gestes, que d'héroïsme, souvent parmi les plus obscurs et les plus humbles ! Heures terribles et magnifiques, si lointaines déjà !

Puis ce fut la joie immense de la victoire, l'enivrement de pouvoir vivre et d'entrevoir l'avenir. Nous rentrions à la Faculté en 1919, avec une petite phalange d'anciens,

dont beaucoup étaient anciens prisonniers, blessés ou mutilés glorieux.

La vie recommençait.

Nous retrouvions nos maîtres à leur poste, tels ils étaient demeurés au long des jours et des nuits tragiques, poursuivant leur œuvre, simplement.

Un plus bel exemple pouvait-il nous être donné, de labeur et de dévouement, à nous qui allions reprendre le sillon inachevé ?

.....
Et maintenant, au moment d'entrer dans la carrière médicale, il nous est très doux de venir témoigner à Monsieur le Professeur Haushalter les sentiments qui nous animent.

Au cours des différentes fonctions que nous avons remplies dans sa clinique, nous avons toujours ressenti vivement l'indulgente bienveillance qu'il témoignait à l'externe, sa sympathie et sa confiance à l'interne. Il a bien voulu nous inspirer cette thèse et, au cours de nos travaux, il ne nous a ménagé ni ses conseils, ni ses encouragements. Il nous a vraiment formé à la vie médicale par son enseignement si personnel, si plein d'aperçus nouveaux, mais toujours si profondément clinique, et aussi par sa grande bonté en face de la souffrance. Pour tout cela, qu'il nous a donné si largement, nous lui exprimons notre profonde reconnaissance. Ce sera notre honneur de nous dire et de demeurer son élève.

A Monsieur le Professeur Etienne, nous devons beaucoup aussi. C'est lui qui nous accueillait dans son service, au retour de la guerre, quand nous rentrions quelque peu désarmé après un long entr'acte de torpeur intellectuelle. Avec sa bonté coutumière, il nous remettait très

vite sur la bonne route, et pendant l'année où nous fûmes son interne, il nous prodigua les richesses de son enseignement, la clarté et l'originalité de ses conceptions. Nous l'assurons ici de notre bien vive gratitude.

Lorsque, jeune externe, nous entrions en 1912 au service de Monsieur le Professeur Simon, nous fûmes guidé et encouragé dans nos premiers pas par l'accueil bienveillant de ce Maître et aussi par l'entière cordialité et les précieux conseils d'un interne, qui allait devenir, après la guerre, le Professeur agrégé Caussade. Nous avons gardé toujours présent à la mémoire le souvenir de son activité et de ses brillantes qualités, qui faisaient présager sa maîtrise actuelle. En le remerciant d'avoir bien voulu nous témoigner son amitié en venant siéger à notre jury de thèse, nous formulons un regret, c'est de ne plus demeurer son élève et d'être privé de l'excellence de son enseignement.

Monsieur le Professeur agrégé Mathieu a, lui aussi, présidé pour une part à notre destinée médicale puisqu'il nous initia, à nos débuts, aux grands principes de la physiologie. Les leçons ont peut-être produit quelque fruit, puisque cette thèse comporte en bien des points des considérations physiologiques encore que souvent sujettes à la critique. Qu'il veuille bien trouver en ces lignes l'expression sincère de notre reconnaissance.

Au Docteur Abel, chef du laboratoire de la clinique médicale infantile, nous adressons notre plus chaleureux merci. Depuis le début jusqu'à la fin de nos travaux, pendant une année entière, il nous a prêté un concours dévoué de tous les instants. Au cours de recherches longues, parfois fastidieuses, sa patience, son activité ne se sont jamais démenties et dans bien des cas nous avons

été heureux de mettre à profit ses qualités de technicien éprouvé.

..A tous nos amis, à nos camarades d'externat et d'internat, nous adressons un salut cordial. En les remerciant de leur constante sympathie, nous les assurons de notre fidèle amitié et de notre entier dévouement.

Nous consacrons enfin un pieux et fervent souvenir aux morts glorieux du 82^e régiment d'infanterie, des compagnies du génie 5/1 et 14/14, et du 329^e régiment d'infanterie, où nous eûmes l'honneur de servir pendant les quatre années de guerre.

Introduction

La question des variations leucocytaires d'origine digestive, chez l'adulte, n'est pas nouvelle, car dès 1846 DONDERS publiait les résultats de ses premières recherches et, depuis lors, nombreux se sont succédés les travaux à ce sujet.

KROLUNITSKY (33), dans sa thèse publiée en 1914, en a donné un historique détaillé, qui montre bien, par la contradiction entre les résultats obtenus, la complexité et les difficultés de cette étude.

La découverte de l'anaphylaxie par Ch. RICHET puis celle, non moins importante, de l'anti-anaphylaxie par BESREDKA, et enfin récemment, les travaux de WIDAL et de son école, ont apporté un regain d'intérêt à la leucocytose digestive.

En particulier l'étude des états de choc (choc anaphylactique et choc protéique) et de la crise hémoclasique, où les variations leucocytaires tiennent une si large place, leur application pratique à la recherche de l'insuffisance hépatique, soulignent l'importance des relations qui existent entre le taux leucocytaire et l'acte digestif et aussi l'utilité de leur étude.

Chez l'adulte, elle a été poursuivie par de nombreux

auteurs, mais chez l'enfant, et en particulier chez le nourrisson, elle semble avoir tenté peu de pédiâtres.

En Italie, AURICCHIO et CARONIA (6) ; en France, DORLENCOURT, BANU et PAYCHÉRE (15 à 22), LESNÉ et LANGLE (40), puis MICHEL (53) ont publié en des thèses et communications variées le résultat de travaux très approfondis, mais qui n'aboutissent pas à des conclusions semblables. Cette diversité que nous retrouvons chez le nourrisson, comme chez l'adulte, laisse entendre que la question est loin d'être simple et qu'elle offre encore matière à de nouveaux essais.

C'est pourquoi notre maître, M. le Professeur HAUSHALTER, nous a engagé à reprendre ces expériences, estimant qu'il y aurait très certainement quelques faits nouveaux à glaner ou tout au moins quelques précisions à apporter dans cette étude des variations leucocytaires.

Avec empressement nous nous sommes mis à l'œuvre dans la voie qu'il nous indiquait ; puissions-nous n'avoir pas trop déçu son attente.

Nous nous étions proposé pour but, en commençant ce travail, d'étudier les variations leucocytaires digestives qu'entraînent chez le nourrisson divers états pathologiques et en particulier l'hypotrophie grave et l'athrepsie.

Puis, abordant une question plus pratique et toute d'actualité, nous voulions rechercher si l'épreuve de l'hémoclasie digestive était possible chez ces nourrissons, et, dans l'affirmative, déterminer sa valeur clinique.

Dès le début de nos recherches, nous fûmes surpris, nous dirions volontiers déconcerté, par la diversité et le peu de constance des résultats enregistrés. Nous obtenions des écarts énormes au cours des numérations que rien, de prime abord, ne semblait justifier. Il y avait certaine-

ment là l'entrée en jeu de nombreuses causes d'erreurs provenant d'une technique imparfaite et à côté d'elles l'intervention complexe de facteurs divers tenant au milieu extérieur ou au nourrisson lui-même. Il était de toute nécessité de suspendre cette marche aventureuse et de reprendre la question à sa base, avec l'appui d'une technique sûre.

C'est ainsi que nous avons été conduit à étudier tout d'abord l'équilibre leucocytaire chez le nourrisson sain en dehors de tout acte digestif et pendant la digestion et à traduire par une courbe les variations que lui impriment ces facteurs multiples qu'il importe de bien connaître pour annihiler ou tout au moins restreindre leurs effets.

Dans la première partie de notre travail, nous consacrons les deux premiers chapitres à l'étude de ces influences diverses qui modifient le taux leucocytaire, à l'état de jeûne et au cours de la digestion. Puis après avoir, dans un troisième chapitre, insisté sur certains de ces facteurs qui présentent à notre avis une importance pratique plus immédiate, nous indiquons ensuite les fausses variations que peut amener une technique insuffisamment rigoureuse et les moyens de les éviter.

Au chapitre V nous exposons et interprétons nos courbes leucocytaires, que nous avons obtenues par des examens en série à jeun et au cours de la digestion, chez le nourrisson et chez l'animal (agneau).

Dans la seconde partie, nous cherchons à appliquer l'épreuve de l'hémoclasie digestive chez le nourrisson atteint de troubles graves de la nutrition (hypotrophie avancée et athrepsie). En nous appuyant sur les résultats

que nous avons obtenus, nous en étudions la valeur théorique et pratique.

L'impression générale qui se dégage de nos observations sur la leucocytose digestive, est l'extrême complexité de cette question. Nous ne prétendons pas avoir apporté de faits bien nouveaux, mais croyons cependant avoir précisé certains points de détail et montré la prudence avec laquelle il faut conduire les expériences et en interpréter les résultats.

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE I

Facteurs extra-digestifs des variations leucocytaires

§ 1. — Facteurs extrinsèques; le moment, le température extérieure, l'influence du bain.

§ 2. — Facteurs intrinsèques : l'âge, le poids (fig), la position du sujet, le lieu de prélèvement, l'état local, la respiration, les cris (fig.), rôle du système nerveux vaguesympathique, influence de la fièvre.

On conçoit que le sang, « liquide vivant », circulant à travers des vaisseaux « vivants », par l'effet d'un organe moteur extrêmement sensible et variable, puisse subir à tout instant des modifications à la fois qualitatives et quantitatives.

Ces conditions de variabilité semblent réunies au maximum lorsqu'on envisage le taux leucocytaire, car ici, l'activité propre du globule, dont les modalités sont encore bien imprécises, vient s'ajouter aux autres phénomènes concomitants. Grâce à de multiples recherches, on a pu dénombrer quelques-unes des causes susceptibles de modifier le taux des leucocytes. La plupart des résultats, il est vrai, ont été observés chez l'adulte, mais les conclu-

sions qu'ils comportent s'appliquent également au nourrisson, les causes incriminées pouvant s'exercer chez lui d'une manière tout aussi efficace.

§ 1. FACTEURS EXTRINSÈQUES

Au cours de la journée, on peut constater que le taux leucocytaire subit des variations spontanées et qui semblent directement en rapport, toute influence digestive mise à part, avec *le moment où a lieu l'expérience*.

Chez l'homme rigoureusement à jeun, VANSTENBERGHE et BRETON (73) ont constaté au milieu de la journée une augmentation des globules blancs, portant sur les polynucléaires, et le soir, un taux descendant plus bas que la normale. SERVANTIE (70) note que le matin, les variations leucocytaires sont plus faibles qu'au cours de la journée et vont de 1000 à 2000 environ. On s'était même demandé (NICOLAS et COT (56), devant la persistance apparente de certaines variations, si elles n'obéissaient pas à une sorte de rythme constant.

Les faits rigoureusement observés ont permis d'établir qu'il n'y avait pas de variations horaires mais il n'en est pas moins vrai que le moment de la journée exerce une influence sur la leucocytose.

Il y a, concluent les auteurs, indépendamment de toute influence digestive « *des changements spontanés sous la dépendance des habitudes acquises ou des besoins physiologiques* ». Par exemple chez certains individus à jeun, le taux leucocytaire s'élevait vers dix heures ou midi, heures auxquelles ils avaient coutume de s'alimenter.

La *température extérieure*, vient à son tour, jouer un rôle important et son étude a donné lieu à des constatations intéressantes.

Chez les animaux placés dans une étuve à 42°, VINCENT (75) constate une diminution rapide des polynucléaires et des mononucléaires, tandis que la proportion des éosinophiles augmente. Au moment de la mort, le taux tombe à la moitié ou même au tiers de sa valeur normale.

LESNÉ et DREYFUS (43) trouvent à 41° une chute leucocytaire marquée, mais peu de variations des éosinophiles. Par contre, un abaissement de température à 29° entraîne une augmentation de globules pouvant atteindre 20 % du taux initial, mais qui n'est pas comparable aux modifications en sens contraire apportées par la chaleur.

TINEL et SANTENOISE (72) opèrent, eux, des *modifications locales* de température. Ils déterminent la réfrigération au chlorure d'éthyle d'un doigt et le sang qu'il fournit décèle une leucopénie brusque et considérable. Avec l'air chaud ils obtiennent une augmentation de même intensité.

Ces résultats semblent être en opposition avec les constatations faites par VINCENT, LESNÉ et DREYFUS, mais la contradiction, pensons-nous, n'est qu'apparente : les réactions vasomotrices de la peau, sous une cause locale, immédiate ne sont plus les mêmes quand l'organisme tout entier est soumis à des modifications importantes de température qui entraînent alors un déséquilibre du système organo-végétatif ou tout au moins des centres thermorégulateurs.

Ces considérations à propos de l'influence de températures extrêmes sur la leucocytose pourraient sembler quelque peu superflues dans le sujet qui nous occupe, car un nourrisson ne peut se trouver placer dans de telles conditions. Mais il n'en est pas moins vrai qu'il peut subir des influences thermiques et on est en droit de supposer

que pour être moins accusées, elles sont encore capables de provoquer des modifications leucocytaires proportionnelles à leur intensité.

D'ailleurs, pour rester dans des conditions normales, SCHUTGEN (69) ne note-t-il pas de l'abaissement leucocytaire après un *bain chaud*, alors que le bain froid déclenche une hyperleucocytose notable ?

Il n'est pas jusqu'aux solutions salines qui ne puissent exercer leur action sur le milieu sanguin, puisque CLAISSE (13) a constaté, après un bain chloruré à 37°, une baisse considérable des leucocytes. Il attribue ce fait à un afflux de globules vers la profondeur aux dépens de la périphérie.

Ces facteurs extrinsèques, indépendants du nourrisson, ont donc une part active dans les variations leucocytaires. Des facteurs intrinsèques, non moins importants, viennent s'y adjoindre.

§ 2. FACTEURS INTRINSÈQUES

Nous envisageons dans ce paragraphe toute une série d'influences diverses, inhérentes au sujet lui-même, et parmi lesquelles le système nerveux occupe une place prépondérante. Mais avant d'examiner ces facteurs à action immédiate, susceptibles de venir troubler une expérience en cours, nous voudrions dire quelques mots des rapports qui existent entre l'âge ou le poids et le taux leucocytaire.

Pour le nouveau-né, HAYEM donne le chiffre de 18.000 globules blancs par mm³. MEUNIER, : 14 à 18.000 ; GUNDOBIN : 14 à 18.000 ; A. PERLIN : 15 à 19.000 (1) ; RIEUX

(1) Cités par LEENHARDT (37).

(65) : 15 à 20.000 et le premier jour 9 à 10.000 seulement.

HAYEM (28) note encore que « au troisième jour après la naissance, au moment de la baisse physiologique de poids, le taux des globules blancs descend à 6.000 et même à 4.000 par mm³, puis se relève avec le poids pour atteindre 7 à 9.000.... Les oscillations sont plus fortes que chez l'adulte et sont très sensibles d'un jour à l'autre. Elles semblent conditionnées par la formation plus ou moins active d'éléments nouveaux. »

Pendant les trois premières semaines, les chiffres moyens oscillent, d'après BARBOSA (7) autour de 14 à 15.000.

Plus tard, vers huit mois, RIEUX indique 14 à 20.000. A un an, 12.000 pour GUNDOBIN; 8 à 10.000 pour LEENHARDT; 11.000 pour VERNET (74). Par contre, LANGLE (36), page 21, trouve pour quatre nourrissons normaux de douze mois, nourris au biberon, des chiffres oscillant entre 3.700 et 5.600. Chez deux enfants, nourris au sein, de même âge, il constate 8.200 chez l'un et 7.800 chez l'autre.

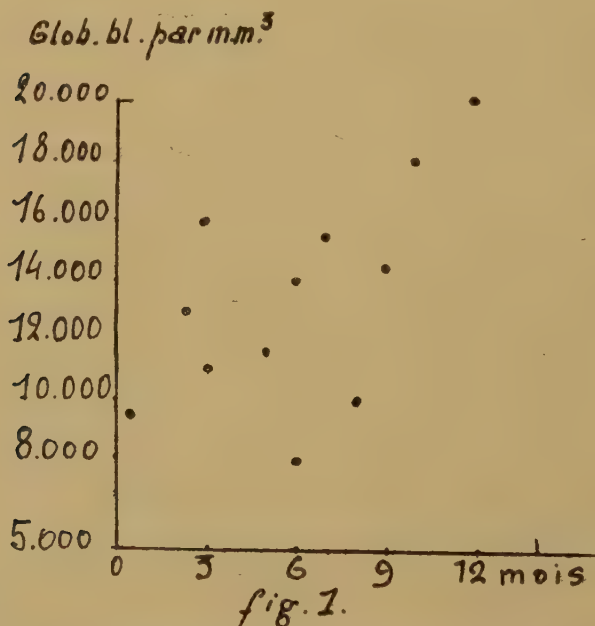
Ici toutefois, en nous basant sur notre expérience personnelle qui nous a montré l'extrême variabilité leucocytaire et le peu de valeur qu'il faut attacher à un seul chiffre, nous nous demandons si cet auteur n'aurait pas obtenu des résultats moins discordants en comparant les moyennes d'une série de numérations établies pour chaque sujet.

Quoiqu'il en soit, si le facteur *âge* exerce une influence sur le nombre des leucocytes, il semble bien qu'il faille la considérer comme minime, en tous cas bien difficile à préciser et on peut se demander si ce n'est pas *au poids*

plutôt qu'à l'âge qu'il faut attribuer quelque action sur la teneur du sang en globules blancs.

HAYEM (1) avait déjà mis en parallèle la chute de poids dans les jours qui suivent la naissance et l'abaissement leucocytaire qui l'accompagne. Au cours d'une croissance irrégulière, lorsque les courbes de l'âge et du poids divergent, le taux leucocytaire n'est-il pas plus directement en rapport avec le dernier de ces facteurs ?

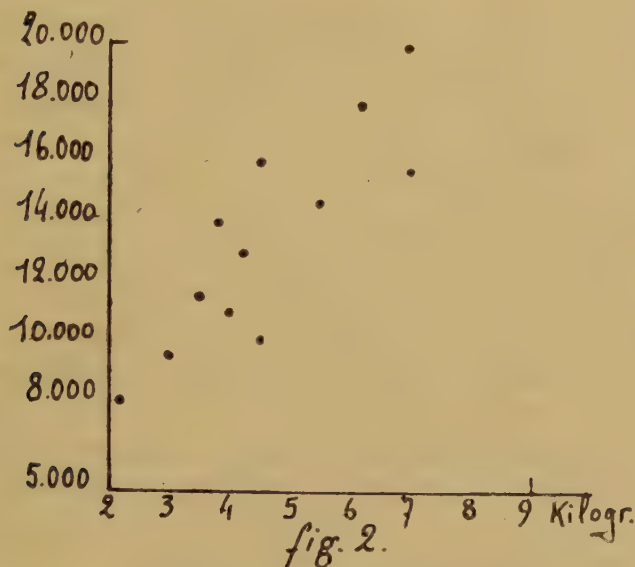
Pour répondre à cette question, nous avons pris les moyennes de numérations, en série, à jeun, chez douze nourrissons hypotrophiques et nous avons construit deux graphiques, l'un en fonction de l'âge, l'autre en fonction du poids : nous avons constaté que le premier (fig. 1)



Taux leucocytaires de 12 hypotrophiques, considérés en fonction de l'âge

(1) *Loc. cit.*

donnait des chiffres irréguliers et discordants, alors que le second fournissait des valeurs nettement plus cohérentes (fig. 2).



Les mêmes taux considérés en fonction du poids

Ceci nous autorise à conclure que, au cours de la croissance du nourrisson hypotrophique, le *poids*, bien plus que l'âge, est en relation directe avec le taux leucocytaire, autrement dit que ce dernier est proportionnel au poids. Il va sans dire que cette donnée n'est applicable qu'au nourrisson, et qu'à partir de la deuxième année environ la courbe ascensionnelle fera place à une diminution progressive qui ramènera le nombre des leucocytes à un taux inférieur, plus voisin de celui de l'adolescent et de l'adulte.

Après ces considérations d'ordre un peu théorique, examinons maintenant, chez un enfant d'âge et de poids

déterminés, quels sont les facteurs capables, au cours d'une expérience, de venir troubler le taux leucocytaire.

Signalons tout d'abord *les changements de position* du sujet.

JEORGENSEN (30) cite les recherches de HASSELBACH et HEYERDAHL, de ELLERMANN et ERLANDSEN, et constate comme eux, après un changement de position brusque ou même progressif, de l'hypoleucocytose dans la station debout et une réaction inverse dans le décubitus. Ces auteurs attribuent ces variations à l'inégalité de répartition des leucocytes dans les vaisseaux périphériques, qui résulterait d'une vitesse de circulation variable.

Par contre, CRIADO et PADILLA (14) reprenant la question, aboutissent à des résultats différents : il existerait une hyperleucocytose orthostatique pouvant amener une élévation de 3.000 globules à la fois dans les capillaires et dans le sang veineux. Il n'y aurait pas de modifications de la formule leucocytaire. Pour eux, c'est dans une réaction particulière des organes hématopoïétiques qu'il faudrait chercher l'explication de ce phénomène.

Nous retrouvons ici cette divergence dans les faits observés et dans les opinions émises que nous rencontrons à chaque pas dans l'étude des variations leucocytaires chez le nourrisson.

Une première déduction pratique découle des faits qui précèdent ; c'est qu'il faut s'abstenir, au cours d'une expérience, de modifier la position du sujet examiné.

Le lieu de prélèvement du sang a aussi pour SABRAZÈS son importance, suivant qu'il siège au doigt ou à l'oreille. Les différences toutefois ne semblent pas devoir être considérables si l'on veille à ce que les deux territoires cutanés soient dans les mêmes conditions physiques et

que rien ne vienne modifier l'état de leur vasomotricité.

Aussi bien les écarts devraient-ils être portés à leur maximum, quand les prises de sang ont lieu au doigt et dans la veine du pli du coude. Or on constate qu'il n'en est rien si l'on s'en réfère aux longues et patientes recherches de MICHEL (53). « Dans 50 % des cas, dit-il, les différences entre les taux leucocytaires du sang digital et du sang veineux, sont inférieures à 1.000 ; dans 25 % des cas seulement elles dépassent 2.000 ; le premier donnant le chiffre le plus élevé. » Par conséquent nous pouvons admettre que dans 75 % des cas, il n'y a que des différences inférieures ou au plus égales à 2.000 entre le sang des capillaires d'un doigt et celui d'une veine. Nous considérons ces variations comme négligeables et nous en exposerons ultérieurement les raisons.

L'état local de la surface cutanée peut être considéré à juste titre comme un autre facteur de variations. Il est logique d'admettre que dans un territoire cutané, pâle, refroidi, où la circulation est ralentie, le taux leucocytaire diffère de celui que donne une région bien irriguée, de coloration et de température normales.

Les mouvements respiratoires plus ou moins amples sont considérés par SABRAZÈS comme pouvant amener des modifications leucocytaires importantes. Le mécanisme en serait ici plus complexe et il faudrait faire intervenir l'action réflexe respiratoire sur le pouls et la pression sanguine.

Un certain nombre d'auteurs qui se sont attachés à l'hématologie du nourrisson, s'accordent à reconnaître *aux cris* une influence manifeste sur le taux leucocytaire.

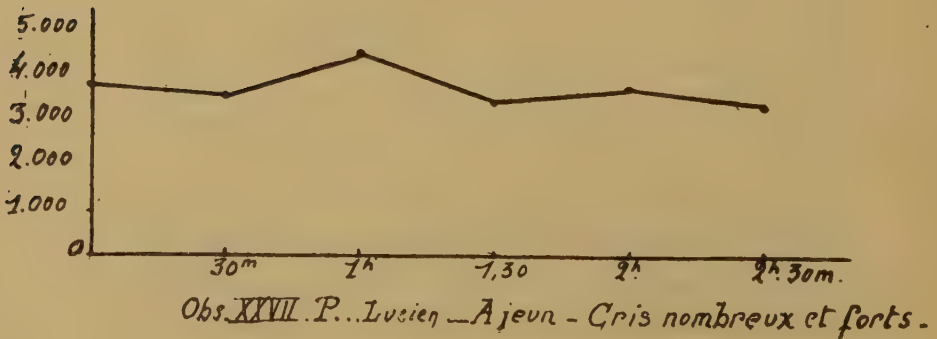
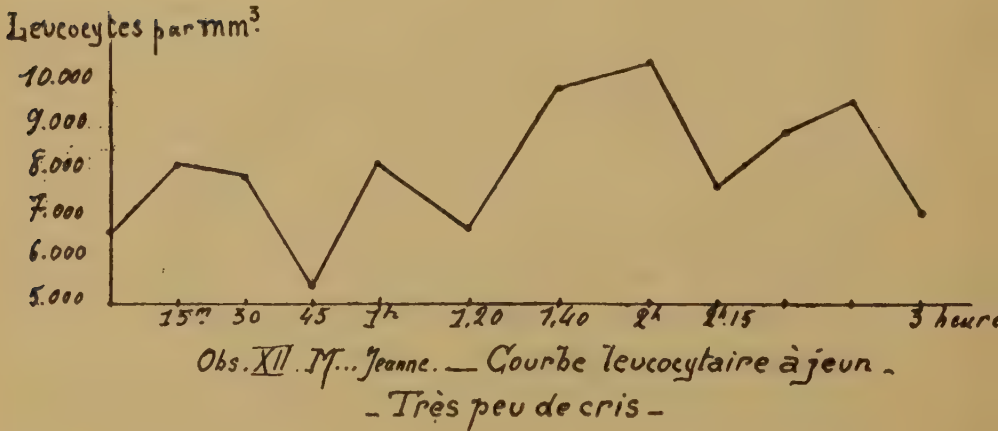
LESNÉ et BINET (39), citant HESS et SEYDERHELM (29), admettent une lymphocytose commençant quelques mi-

nutes après le cri et pouvant durer une demi-heure. MICHEL (53), dans sa thèse, page 54, note « une ascension rapide et importante de la courbe leucocytaire faisant suite aux cris ».

Pour notre part, après des examens répétés, nous avouons n'avoir jamais constaté semblable phénomène.

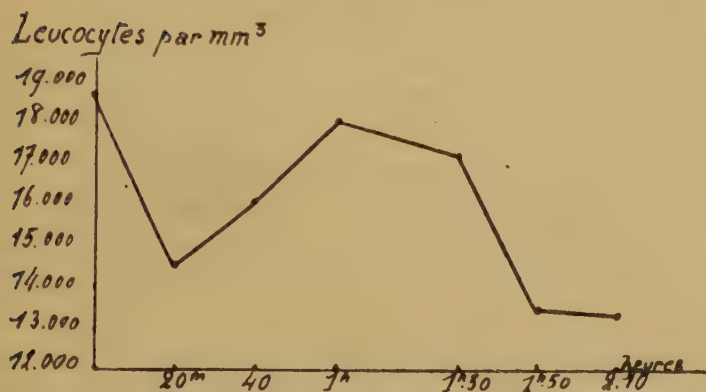
Parmi nos observations, nous citons les plus typiques à ce point de vue :

C'est ainsi que nous notons (obs. XII) très peu de cris avec une courbe accidentée et tendant à s'élever et au-

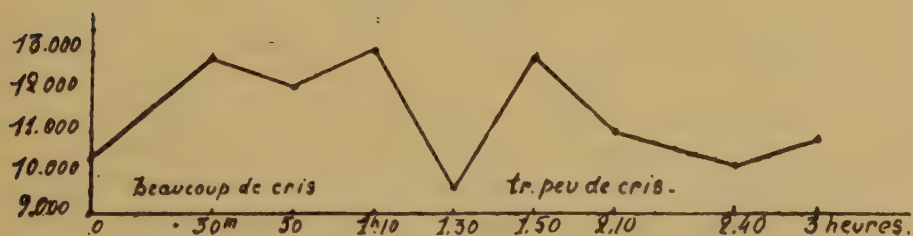


dessous (obs. XXVII) : cris nombreux et forts avec une courbe presque uniforme.

L'obs. XXXIX nous donne encore, avec absence totale de cris, une courbe à grandes oscillations tandis que dans l'obs. XI nous voyons une courbe à taux élevé, avec cris nombreux, qui descend et s'uniformise, avec une disparition progressive des cris.



Obs. XXXIX J. Albert. — Courbe leucocytaire à jeun.
Pas de Cris.



Obs. XI S. Roger. — A jeun —

En présence de ces résultats contradictoires, nous nous croyons donc autorisé à avancer que, chez le nourrisson, l'influence du cri, si elle existe, s'exerce sur le chiffre des

globules blancs d'une manière vraiment peu nette et sans aucun caractère de fixité.

D'une toute autre importance sont les derniers facteurs que nous envisageons au cours de cette étude et qui s'exercent, à coup sûr, avec une intensité et une efficacité particulières sur le jeune enfant : nous voulons parler de *l'influence du système nerveux*.

On sait quelles perturbations la douleur, l'émotion entraînent dans l'équilibre du vago-sympathique chez l'adulte : effets moteurs, vaso-moteurs et sécrétoires, se manifestant surtout au niveau de la peau et des organes profonds. Chez le jeune être, dont le système nerveux est encore si imparfait à la naissance, où toute sensation provoque des réactions disproportionnées, où ne se manifeste aucune action d'arrêt des centres volontaires, l'influence du facteur émotif nous paraît « a fortiori » plus considérable encore.

MICHEL (53), page 54, cite le fait très curieux d'une diminution de volume très appréciable, des veines du pli du coude, apparaissant chez un enfant à l'approche de l'aiguille à ponction, au point de rendre celle-ci difficile à pratiquer.

Récemment, SCHIFF et FROMMEL (67) insistaient sur la valeur de la répercussion de la douleur sur le taux leucocytaire : la paracentèse, chez certains ascitiques, provoque une véritable « *leucopénie douloureuse* » immédiate, se chiffrant par une chute de 3.000 à 6.000 globules blancs, suivie progressivement d'une légère leucocytose.

Ces auteurs envisagent ce fait comme un faux choc hémoclasique, conditionné par des actions nerveuses complexes, d'origine sensitive.

Précédemment, TINEL et SANTENOISE (72) avaient sou-

ligné eux aussi l'importance de l'émotion et de la douleur sur les éléments figurés du sang. Pour rendre saisissables des phénomènes naturellement fugaces, ils se sont adressés à l'expérimentation.

C'est ainsi que le réflexe oculo-cardiaque, qui ralentit notablement le pouls chez les vagotoniques, entraîne une chute brusque de 3.000 à 4.000 globules atteignant parfois 6.000 et portant principalement sur les polynucléaires et les grands mononucléaires. Il y a de plus tendance à l'inversion de la formule, c'est-à-dire à la mononucléose.

Ce rôle important du pneumogastrique avait déjà été mis en lumière par CAMUS et PAGNIEZ (12) en 1908. Par l'excitation électrique de ce nerf, ces auteurs ont obtenu, outre le ralentissement du pouls, un abaissement marqué des leucocytes ayant atteint 3.000 (de 6.900 à 3.900) et 3.500 (de 6.300 à 2.800). Mais, chose curieuse, ils ne constataient pas de diminution appréciable des globules rouges. Ce qui tendrait à démontrer que le phénomène ne consiste pas tout entier en vaso-constrictions périphériques et en chute de tension, mais tient aussi à des propriétés inhérentes au leucocyte. « La différence », concluaient les auteurs, « dans la réaction entre les leucocytes et les hématies, montre une fois de plus combien les premiers sont soumis à des influences plus multiples et plus variées que les secondes. La modalité spéciale de réaction est probablement attribuable à l'aptitude des leucocytes à se fixer et à s'immobiliser sur les parois vasculaires dans les vaisseaux, quand le courant sanguin qui les emporte se trouve plus ou moins ralenti. »

Cette notion de l'influence du pneumogastrique sur

le taux leucocytaire est particulièrement intéressante dans le sujet qui nous occupe, car il est classique aujourd'hui d'admettre que le nourrisson est vagotonique. JOUFFRAULT (31) a constaté l'existence du réflexe oculo-cardiaque à la naissance ; par contre l'épreuve du nitrite d'amyle chez des nourrissons de trois semaines n'aurait produit aucun effet. L'auteur en conclut à l'imperfection du mécanisme vasodilatateur chez le nouveau-né.

Cette différence dans le degré d'achèvement des différents mécanismes régulateurs n'est pas spéciale au nouveau-né humain. En particulier E. MEYER et Pierre MATHIEU (52 bis) ont montré que, chez le chien nouveau-né, à un moment où fonctionne déjà le centre bulbaire cardiomodérateur, d'une part ce centre n'est pas encore en relation fonctionnelle réciproque avec le centre respiratoire, comme chez le chien adulte, et d'autre part, au même moment, le système vasomoteur ne peut être sollicité à l'action ni par l'excitation des fibres afférentes (bout central du pneumogastrique), ni par l'asphyxie. Ces faits sont en rapport avec l'évolution du mécanisme de la régulation thermique moins avancée que celle du mécanisme de la régulation modératrice cardiaque, chez le nouveau-né.

Mais on peut admettre que, pour un nourrisson plus âgé, de même que le système nerveux central et en particulier les voies motrices, le système vago-sympathique se parachève, se perfectionne à son tour et devient susceptible de réagir plus complètement aux excitations.

La fièvre enfin, vient occuper une place importante dans cette série de facteurs de variations leucocytaires.

Nous ne saurions refuser de reconnaître au facteur microbien et à ses toxines l'importance qu'on lui accorde.

Telle infection brusque aiguë, détermine des poussées intenses de polynucléaires ; dans d'autres cas, c'est une mononucléose qu'elle provoque. Mais lorsqu'il s'agit de chiffrer ces variations, de noter leurs fluctuations, que d'imprécisions et que de causes d'erreurs ! On nous cite un chiffre pour caractériser une variation leucocytaire pendant une poussée thermique, mais on ne nous dit pas les conditions de l'épreuve. S'est-on suffisamment mis à l'abri des influences digestives ? Connaît-on la nature des variations spontanées chez le sujet examiné après sa pyrexie ? Le taux leucocytaire donné peut-il être considéré comme la moyenne d'une série de numérations, ou n'est-il pas le plus souvent le résultat d'*un seul* examen ? Et dans ce cas, alors, quelle valeur a-t-il ? En présence de conclusions basées sur des données aussi fragiles, il nous semble permis d'émettre un doute sur leur valeur et de souhaiter que dans toute recherche touchant les variations de la leucocytose dans les divers états pathologiques et en particulier dans les infections, l'observateur opère avec une rigueur extrême, multipliant les examens, précisant les conditions de l'expérience, en un mot réduise les chances-d'erreur au minimum pour n'apporter que de sûrs documents.

CHAPITRE II

Facteurs de variations leucocytaires d'origine digestive

La quantité de lait ingéré. — La nature du lait ingéré. — Importance de la teneur en caséine. — Autres facteurs chimiques (Iode, phosphore). — Rapidité d'ingestion (tachyphagie). Rapidité de digestion (influence du repas précédent).

Nous ne ferons pas ici l'historique de la leucocytose digestive. La question est ancienne et il nous faudrait refaire un long exposé d'essais plus ou moins heureux et de conclusions patiemment établies mais bien souvent contradictoires.

Chez le nourrisson, cette histoire serait moins longue à retracer. DORLENCOURT, BANU et PAYCHÈRE (22) en ont donné un substantiel aperçu dans un article récent. Ils relatent les affirmations en sens divers des auteurs qui les ont précédés, touchant la réalité de la leucocytose digestive et son importance. A l'heure actuelle, les auteurs qui ont étudié de près la question, s'accordent à reconnaître l'existence de l'hyperleucocytose en général, avec des modalités particulières.

Le problème aurait sans doute été plus rapidement et plus clairement abordé si l'on avait cherché, dès le début, à fragmenter cette question complexe du facteur digestif

en éléments plus simples. Parmi eux : la quantité de l'aliment, sa nature et la qualité de ses composants, ont été étudiés avec soin et les résultats acquis récemment ont permis de jeter quelque lumière sur ces faits encore si obscurs.

Dans les lignes qui suivent nous ne ferons que passer en revue diverses opinions, sans les commenter, nous réservant de le faire en les comparant à nos résultats.

En ce qui concerne *la quantité* de lait ingéré DORLENCOURT, BANU et PAYCHÈRE (22) constatent, au-dessus de 100 gr., « 1° une phase d'hypoleucocytose brusque, transitoire, débutant quelques instants après le repas et « atteignant toujours son maximum en moins de 30 à « 35 minutes.

« 2° Phase de relèvement du nombre des leucocytes, « de faible intensité, transitoire.

« 3° Nouvelle phase de diminution, de faible intensité,

« 4° Phase d'hyperleucocytose brusque, accusée, transitoire (leucocytose digestive vraie).

« 5° Phase de retour au taux normal préliminaire. » La leucopénie initiale ne serait jamais inférieure à 2.000 globules et atteindrait souvent 5 à 6.000 éléments. Elle peut ne pas apparaître si on donne au nourrisson des doses très minimes de lait.

AURICCHIO (5), un peu plus tard, publiait ses conclusions en termes analogues : « Chez le nourrisson sain, il « y a constamment une leucocytose plus ou moins accentuée durant la période digestive, toujours précédée « d'une diminution des leucocytes.

« Ces réactions sont moins intenses chez les hypotrophiques. Dans l'athrepsie il n'y a qu'une chute leucocytaire initiale, lente, survenant en une heure, suivie

« d'un retour progressif à la normale, sans hyperleucocytose. »

« *La dose de lait* ingérée, déclare à son tour LANGLE (30), a une importance capitale : la courbe leucocytaire change de forme suivant cette dose. En règle générale avec des doses faibles, l'hyperleucocytose est immédiate ; avec des doses fortes, il se produit au contraire une première phase de leucopénie et l'hyperleucocytose digestive n'apparaît que vers la fin de la première heure. Il est possible, pour chaque enfant, de déterminer la dose limite au-dessus de laquelle apparaît cette leucopénie. »

L'auteur indique ensuite quatre types distincts de courbes leucocytaires, auxquels peuvent se rapporter la plupart des cas observés.

La nature du lait absorbé a été également l'objet de quelques recherches. LANGLE note chez l'enfant nourri au lait de femme une hyperleucocytose immédiate, maxima à la quarantième minute, quelle que soit la dose ingérée ; tandis que pour le lait de vache, il obtient avec 50 gr. de lait une leucocytose initiale et, pour 100 gr., une leucopénie précédant la leucocytose.

Quel que soit le lait absorbé et quelle qu'en soit la dose, pour DORLENCOURT il y aurait toujours leucopénie initiale.

Le lait de vache, d'après AURICCHIO, détermine chez le nourrisson atteint de diarrhée commune des réactions bien plus faibles (leucocytose faible et précoce).

Notons, pour être complets, les conclusions apportées par M^{lle} ADELSBERGER (de Berlin) (3) qui trouve, en opposition avec LANGLE, une leucopénie chez l'enfant au sein et une leucocytose initiale chez l'enfant au biberon.

Le lait étant un liquide complexe, formé essentiellement d'albuminoïdes, de graisses et d'hydrates de carbone, il était naturel que l'on recherchât si l'un de ces éléments pourrait avoir une action plus spéciale sur le taux leucocytaire.

Les albumines du lait se composent principalement de caséine, lactalbumine et lactoglobuline.

POUR DORLENCOURT et LANGLE, c'est la caséine qui serait le facteur essentiel de la leucocytose et les différences de réactions au lait de femme et au lait de vache s'expliquent par leur teneur différente en substance protéique.

Expérimentalement, NICOLAS et COT (56) avaient établi que chez le chien, la digestion de viande maigre amenait des variations évidentes et très marquées au bout de quatre heures, bien plus tardives pour les graisses.

RICHET (62) a spécifié également le rôle dans la leucocytose des albumines animales (viande et œuf), mais absorbées crues ; la cuisson déterminant une modification dans leur structure moléculaire.

AURICCHIO (5) au cours de ses recherches, note également que c'est l'albumine et ses dérivés qui provoquent la plus forte leucocytose. Pour les graisses et les sucres la réaction serait beaucoup moindre.

SCHIFF et STRANSKY (68) n'hésitent pas à remettre toute la question en litige, puisqu'ils prétendent avoir trouvé une leucopénie initiale chez tous les nourrissons, sains ou malades, et consécutive à l'ingestion d'albumine aussi bien que de glucose, de lactose, de saccharose, de farines, d'huile de foie de morue ou même d'acide stéarique !.

En se basant sur leurs recherches, qui ont sans doute été conduites avec toute la rigueur nécessaire, ces auteurs concluaient à la non spécificité de réaction des matières

protéiques et que par conséquent l'hémoclasie digestive de WIDAL ne donne pas de renseignements sur la valeur de fonctionnement du foie. Il y a là, ce nous semble, une divergence de vues par trop flagrante et qui appelle impérieusement de nouveaux examens.

A côté de ces influences d'origine alimentaire, il est intéressant de noter que d'autres facteurs chimiques peuvent manifester une action très nette lorsqu'ils sont introduits dans le tube digestif.

ZANG et OUVAROF (cités par VANSTENBERGHE et BRETON (73), en faisant ingérer des substances riches en *phosphore* (lécithine du jaune d'œuf, glycérophosphates) ont provoqué de fortes élévations leucocytaires.

L'iode, d'autre part, suscite, même à doses infinitésimales, d'importantes variations.

DORLENCOURT, BANU et PAYCHÈRE (21), avec sept gouttes de liqueur de Gram normale, déterminent les phénomènes suivants : leucopénie initiale avec mononucléose tombant de 13.400 à 8.600 globules, au bout de vingt minutes, puis retour à la normale une heure après. Au delà de deux heures, une hyperleucocytose (17.900) et enfin retour à la normale trois heures après le début de l'expérience.

On voit d'après tous ces faits quelle obscurité règne encore sur tous les phénomènes reliant la digestion au taux leucocytaire. Avant de conclure quoi que ce soit d'un ensemble aussi disparate, il nous semble prudent d'attendre d'autres observations, mais bien sérieées, bien limitées à tel ou tel objet et surtout conduites avec une rigueur absolue dans la technique et l'élimination des causes d'erreurs. Celles-ci sont créées en somme, comme dans toute manifestation vitale, par l'intervention simul-

tanée de phénomènes physico-chimiques étroitement intriqués, extrêmement fugaces et par là, très difficiles à isoler et à étudier dans leur action propre.

Après la nature de l'aliment, il faut envisager comme deuxième facteur *la rapidité ou la lenteur de son ingestion*. C'est du moins l'opinion de plusieurs auteurs dont MAURIAC, qui estime que dans bien des cas la leucopénie est fonction d'une absorption plus ou moins rapide d'aliments. Dans l'épreuve de l'hémoclasie digestive, LE NOIR, RICHEL fils et JACQUELIN (38), de même que PAGNIEZ et PLICHET (60), insistent sur ce point que l'ingestion de lait doit être faite rapidement, en quelques instants, pour permettre à la leucopénie initiale de se produire, faute de quoi par un phénomène probable de *skeptophylaxie* l'influence d'une ingestion lente entraînerait la suppression du choc hémoclasique.

RICHEL fils et GODLEWSKI (64) rapportant les constatations de JACQUET, de PAGNIEZ et de GENNES (50) (manifestations cutanées ; urticaire par rapidité d'ingestion ou « *tachyphagie* ») insistent à leur tour sur le rôle de ce facteur provocant une rupture de l'équilibre humoral avec manifestations de choc.

Tous ces faits nous conduisent donc à conclure que dans certains cas qui ne sont pas nécessairement pathologiques la rapidité d'ingestion ou « *tachyphagie* » peut être une cause de rupture de l'équilibre leucocytaire.

Enfin un dernier facteur mérite à notre avis d'être ajouté aux précédents : c'est *la durée de la digestion*.

Lorsqu'on se propose d'étudier la leucocytose du nourrisson à jeun, il n'est pas sans intérêt de savoir approximativement quelle peut être la durée de l'acte digestif. Le moment de l'hyperleucocytose, dira-t-on, permet de

fixer les idées, en survenant 3 h., 3 h. 30 après le début du repas. Il faudrait admettre dans ce cas que l'évacuation gastrique s'est faite totalement en un temps assez court. Or, les chiffres fournis par les auteurs sont assez peu concordants : LESNÉ et BINET (39) fixent la durée de l'évacuation stomacale à 1 h. 40 environ pour l'enfant au sein et à 2 h. 20 environ pour l'enfant au biberon ; d'autre part KRUGER (34) donne comme durée moyenne du séjour dans l'estomac : pour le lait de femme 2 h. 15 à 3 h. 30 ; pour le lait de vache coupé 3 h. à 3 h. 30 ; pour le lait de vache pur 4 h. et pour les bouillies davantage encore. La marge, on le voit, est singulièrement augmentée. Pour notre part, nous nous rangeons à l'avis de KRUGER et nous estimons que ses chiffres se rapprochent davantage de la réalité. Il y a chez certains sujets des digestions, ou tout au moins des déplétions gastriques très longues, fort susceptibles de donner lieu à des leucocytoses tardives ou en tous cas de modifier leur amplitude et leur durée. Quand on entreprend des numérations en série il ne faut pas perdre de vue l'influence du repas précédent qui doit être soigneusement éliminé par une diète suffisamment longue.

CHAPITRE III

Importance pratique de certains facteurs

L'état de jeûne, le moment de la journée, l'influence du bain, la température extérieure, l'apyrexie, l'intervalle des numérations, la durée de l'épreuve.

Après cette revue générale des influences réelles ou probables, immédiates ou lointaines, qui peuvent venir troubler l'équilibre leucocytaire, nous plaçant sur le terrain pratique, nous nous attacherons dans ce chapitre, à mettre en relief les facteurs les plus importants de ces variations, ceux qui, au cours d'une série de numérations, se présentent avec le plus de fréquence ou d'une manière plus efficace.

Tout d'abord lorsqu'il s'agit d'établir une courbe leucocytaire, chez le nourrisson à jeun, il faudra avant toute chose s'assurer que l'enfant est bien réellement à jeun, c'est-à-dire qu'il ne se manifeste plus aucune de ces influences digestives que nous signalions au chapitre II. Pour ce faire, ce n'est pas un laps de temps de trois heures qu'il importe d'établir entre le dernier repas et le début des prélèvements, mais bien cinq à six heures au minimum. Nous avons éprouvé de sérieux mécomptes au début de nos recherches pour n'avoir pas observé un délai suffisant après le repas précédent : nous obtenions en

effet un chiffre trop élevé de globules manifestement en rapport avec la digestion. Chez certains hypotrophiques, nous avons vu celle-ci ralentie au point que cinq heures après l'ingestion d'une bouillie, on en pouvait retrouver des traces dans un vomissement de l'enfant. MINET (54), en 1907, au cours de ses recherches hémoleucocytaires, soumettait ses sujets à une diète préparatoire de cinq heures. Nous estimons que c'est un minimum.

Mais, nous a-t-on objecté, instituer un régime aussi sévère, n'est-ce pas jeter quelque perturbation dans le métabolisme nutritif de l'enfant, par privation d'aliments et d'eau en particulier. Il est certain que la privation de liquide, pendant un temps aussi long, peut modifier le taux leucocytaire. Aussi avons-nous soin de remplacer le repas supprimé par une quantité équivalente d'eau sucrée à 10 %. (Nous avons vu précédemment que l'absorption d'une petite quantité de sucre n'exerçait pas d'influence.) En ce qui concerne la privation momentanée de lait, nous estimons que c'est là une circonstance qui peut être considérée comme normale pour le nourrisson qui demeure, habituellement la nuit, pendant six à huit heures, sans absorber aucune nourriture. Il n'y a pas de raison pour que cette restriction ne soit aussi bien supportée pendant la journée et, dès lors, les conditions de l'épreuve ne cessent pas de demeurer physiologiques.

Si, au cours du travail poursuivi, on est amené à pratiquer des séries de numérations pendant deux ou trois jours, on aura soin d'opérer toujours au même moment de la journée, le matin de préférence, où l'on aura le bénéfice de la diète normale de la nuit.

Il sera bon encore de s'assurer que l'enfant n'a pas pris de bain avant l'épreuve,

On veillera à entretenir une température égale dans le laboratoire; l'enfant devra être modérément couvert et ne sera changé de sa position horizontale en aucun cas.

A moins d'indications spéciales, on s'abstiendra de tout examen pendant une période fébrile; pour plus de sûreté, la température sera contrôlée au thermomètre, à la fin des expériences. On s'efforcera enfin de placer l'enfant dans des conditions telles que son émotivité entre aussi peu en jeu que possible.

Les numérations devront se suivre régulièrement et à intervalles suffisamment rapprochés pour ne pas laisser passer un écart brusque et important de la courbe. MAURIAC cite certains auteurs qui, étudiant les réactions consécutives aux injections de ferments métalliques, font en une journée quatre numérations d'où ils tirent arguments et conclusions. Il souligne à très juste titre cette erreur de méthode et l'imprudence qu'il y a à tabler sur des mesures aussi insuffisantes.

D'autres auteurs numèrent les leucocytes chaque demi-heure, pendant une ou deux heures. Cette méthode, pour être plus rationnelle, ouvre encore le champ à de sérieux écarts. D'autres enfin ont serré le problème d'aussi près que possible et, rapprochant les examens au maximum, ont opéré toutes les dix minutes environ [MICHÉL (53)]. Pour être plus homogènes, les chiffres n'offraient pas encore la continuité qu'on aurait pu attendre.

Outre que cette dextérité est incompatible avec la minutie que doit comporter la technique des numérations, il faut reconnaître que des prélèvements aussi répétés infligent à l'enfant une épreuve pénible, génératrice de réactions nerveuses qu'il faut au contraire éviter à tout prix.

Il est impossible de saisir toutes les variations leuco-

cytaires d'un sujet, pendant un temps donné, et il faut se résoudre à opérer dans des conditions malheureusement imparfaites, mais qui ménagent à la fois le patient et l'observateur.

Nous pensons que des examens répétés chaque vingt minutes, pendant trois heures, donnent une courbe dont l'allure générale et les accidents particuliers peuvent traduire, d'une façon satisfaisante, l'état leucocytaire de l'enfant.

Enfin, lorsqu'il s'agira de pratiquer la piqûre au vacci-nostyle, on évitera d'exécuter des lavages à l'alcool ou à l'éther, sous prétexte d'aseptiser la peau. Ces manœuvres intempestives (frictions, réfrigération) n'auront d'autre résultat que de provoquer des réactions vasomotrices tout à fait capables, en s'additionnant, de fausser notablement le chiffre obtenu. Un léger lavage à l'eau bouillie, quelques minutes avant l'examen, sera pratiqué ; l'aseptie du vacci-nostyle seul étant nécessaire et suffisante. Nous avons toujours pratiqué nos prélèvements dans ces conditions, au gros orteil, sans avoir jamais rencontré la moindre complication.

Bien entendu, au cours du prélèvement, on laissera sourdre le sang de lui-même, sans pression ni malaxage de la région.

Toutes ces précautions, que nous nous sommes astreint à observer au cours de nos numérations, pourront paraître à certains par trop minutieuses et poussées jusqu'à l'exagération ; cette opinion serait inexacte, car dans cette question des variations leucocytaires du nourrisson, si complexe et si paradoxale parfois, nous estimons qu'il faut opérer avec une rigueur extrême et passer au crible

d'une critique serrée et intransigeante tous les résultats obtenus. Il n'est pas superflu de s'attacher aux moindres détails et pour mieux dire, il n'y a pas de petits détails. Tout ce qui précède suffit, pensons-nous, à l'avoir démontré.

CHAPITRE IV

Faussees variations imputables à la technique hématimétrique

Nous disions au début de ce travail la grande variabilité de nos chiffres au cours de nos numérations. Nous attribuions ce fait en partie à l'entrée en jeu de facteurs multiples et c'est à leur étude que nous avons consacré les chapitres précédents. Mais, tout en prenant en considération l'importance inégale mais réelle de ces facteurs, il fallait songer aussi à la possibilité de fausses variations, créées pour ainsi dire de toutes pièces par l'expérimentateur et résultant d'une technique imparfaite.

Il est des fautes lourdes que commet un débutant insuffisamment rompu aux examens hématimétriques, en ne respectant pas intégralement les principes de la technique ; il en est d'autres, tout aussi sérieuses, qui tiennent à ce qu'on n'a pas mesuré le degré de précision de l'instrument employé.

La technique d'une numération globulaire est bien connue. Sa description est détaillée dans tous les traités d'hématologie. Nous en préciserons quelques points lorsque nous décrirons, au chapitre suivant, la conduite de nos expériences. Nous voudrions insister ici, tout spécialement, sur la nécessité qu'il y a de bien connaître l'instrument employé et de déterminer au préalable la constance, l'invariabilité de ses mesures.

En ce qui concerne l'hématimètre de THOMA-ZEISS, que

nous avons toujours utilisé, nous avons trouvé, à l'examen de deux gouttes de sang dilué, prises dans le même mélangeur, des différences qui allaient de 500 à 1.000 globules et quelquefois même davantage. Parfois, mais moins souvent, il n'y avait qu'un écart de 300 ou 400 entre les deux chiffres. Chaque numération était contrôlée dans ces cas par un second opérateur. LANGLE avoue avoir contrôlé lui aussi ses examens *plusieurs fois* et avoir obtenu une différence maxima de 700. Pour nous, c'est la moyenne de près de cinquante numérations doubles que nous apportons ici.

Nous nous sommes demandé alors si ces écarts ne pouvaient pas être causés par la substitution trop fréquente, aux lamelles de l'hématimètre, de lamelles couvre-objets ordinaires. Celles-ci sont trop minces, trop souples et inégalement planes. Elles risquent de ne pas assurer une répartition égale de la quantité de liquide employé et de modifier la capacité de la cellule hématimétrique. HAYEM (27) avait déjà songé à ces petits détails et il écrivait : « Si l'on a soin de placer la goutte de liquide à examiner « au milieu de la cellule, et de faire en sorte que cette « goutte aplatie par la lamelle *très plane* ne puisse rem- « plir qu'une partie de la cavité cellulaire, on obtiendra « une lame de liquide entourée d'un anneau d'air com- « plet et on n'aura pas à craindre le soulèvement de la « petite lamelle par une quantité surabondante de « liquide. »

Nous avons alors employé constamment des lamelles plus épaisses, en glace, absolument planes et indéformables, mais les résultats obtenus, pour être moins variables, ont encore été assez différents.

Ces écarts persistants sont vraiment trop importants

pour que nous les considérions comme négligeables et que nous les passions sous silence. Il y a là, à notre avis, un vice originel qui tient aux méthodes hématimétriques elles-mêmes. On n'est pas en droit d'exiger d'elles des chiffres exacts, mais une simple approximation.

Il se peut encore que dans le mélangeur, le grain de verre ne brasse pas suffisamment les deux liquides en présence, surtout lorsqu'il s'agit de sangs très visqueux d'où beaucoup moins miscibles au liquide de dilution. Nous expliquerions volontiers par cette dernière hypothèse le cas maintes fois constaté par nous, de sujets chez qui les écarts d'une double numération restaient constamment aux environs de 500, alors que chez d'autres ils dépassaient toujours 1.000.

Ces constatations, qui peuvent avoir leur utilité quand il s'agit de donner en valeur absolue le taux leucocytaire d'un sujet, sont d'un intérêt moins immédiat lorsqu'on envisage des numérations en série où seules des valeurs relatives entrent en jeu. Il n'en reste pas moins vrai que ces variations existent et qu'il est alors très imprudent (le cas s'est présenté) de considérer une variation de 1.000 à 1.200 globules comme un phénomène biologique, lorsque l'appareil lui-même est capable de donner par son imprécision seule un écart identique.

Il est à désirer, pensons-nous, que, au cours d'une série de numérations, lorsqu'on approche du moment présumé d'une phase critique (leucopénie par exemple), où le chiffre obtenu va donner tout son caractère à la courbe, l'on astreigne à faire à chaque prise de sang une double mesure. L'observateur aura la surprise de constater quelquefois des écarts insoupçonnés dont la moyenne aura l'avantage de rendre plus vrais les résultats.

CHAPITRE V

Expériences personnelles :

- a) Chez le nourrisson.**
- b) Chez l'animal (jeune agneau).**

Interprétation des résultats

Les nourrissons que nous avons étudiés en vue d'établir l'évolution de la courbe leucocytaire, appartenaient à la Pouponnière de la clinique médicale infantile, c'est-à-dire qu'ils ne pouvaient pas être considérés comme absolument normaux. Nous les avons toutefois choisis parmi ceux qui étaient entrés avec des troubles digestifs légers causés par des fautes alimentaires et qui présentaient des signes d'hypotrophie légère seulement. Après un certain temps, leur poids, insuffisant au début, progressait régulièrement et c'est à ce moment que nous commençons nos examens. Nous avons toujours eu soin d'écarter les sujets atteints de troubles digestifs graves, d'affections fébriles ou d'affections cutanées ou viscérales susceptibles d'influencer leur taux et leur formule leucocytaires.

Fidèle à notre méthode, en nous entourant de toutes les garanties possibles, nous avons établi pour chaque nourrisson la courbe évolutive du nombre de ses globules blancs à jeun. Nous obtenions ainsi un tracé plus ou moins accidenté, à taux plus ou moins élevé, qui nous renseignait sur les variations spontanées de l'équilibre leucocytaire. Chez certains enfants, on pouvait voir se dessiner à jeun une ligne presque régulière avec un taux bas ; chez d'autres de nombreux clochers apparaissaient brusquement, traduisant des variations importantes de la leucocytose.

Nous n'avons jamais obtenu un tracé horizontal, mais des lignes brisées comportant des écarts, entre les maxima et minima, de 3.000 leucocytes dans la plupart des cas. Rarement la différence fut inférieure à ce chiffre et assez souvent elle lui fut supérieure pour atteindre 5.000 et même 6.000.

Ainsi donc, voilà un fait sur lequel on nous permettra d'insister quelque peu : un nourrisson à jeun, placé dans des conditions optima où les causes d'erreur sont réduites au minimum, peut présenter spontanément des variations leucocytaires brusques, absolument inattendues, oscillant avec une amplitude de 3.000 et même 6.000 leucocytes. Souvent même, ainsi qu'on pourra le constater sur nos schémas, ces variations survenaient entre deux numérations successives espacées de 20 minutes.

Après LANGLE (36), qui notait la fragilité et la variabilité de l'équilibre leucocytaire, MICHEL (53) avait constaté lui aussi ces écarts subits et enregistrait chez des enfants plus âgés, il est vrai, des sautes de 3.000, 4.000, 5.200 et 6.500 éléments.

Chez l'adulte, même phénomène : MAURIAC et MOUREAU (50) signalent cette variabilité et insistent sur la nécessité d'établir une courbe de ces variations. Leur opinion est trop nettement formulée pour que nous omettions de la citer en entier :

« L'équilibre leucocytaire d'un individu est chose particulièrement instable ; des variations d'une brusquerie déconcertante, portant sur le nombre, le pourcentage et probablement aussi la valeur physiologique des leucocytes, se produisent à l'état normal comme au cours des maladies. C'est dire le peu d'intérêt qui s'attache à un examen de sang pratiqué isolément et au contraire la nécessité d'examens répétés, proches les uns des autres et longtemps continués chez le même sujet ; car c'est du sens des variations, de l'allure générale de la courbe obtenue que l'on peut tirer des conclusions. Combien en est-il qui furent inconsidérément émises parce que cette règle ne fut pas observée ! »

SERVANTIE, PAUZAT et MONOD (70) enregistrent chez l'homme à jeun des oscillations de 3.200 en l'espace de dix minutes. Ils font remarquer après cela combien il est difficile de considérer comme un état pathologique, une variation de 1.000 à 1.200.

Tout récemment, AUBERTIN (de Bordeaux) (4), étudiant la valeur de l'hémoclasie digestive chez l'adulte, a signalé dans le taux leucocytaire à jeun, des écarts de cet ordre.

Ainsi donc, il se dégage de tous ces faits, comme de nos observations propres, cette conclusion capitale que l'équilibre leucocytaire, chez le nourrisson aussi bien que chez l'adulte, est sujet à de constantes variations et qu'il est indispensable d'en préciser les limites à jeun lorsqu'on

se propose d'en étudier les modalités dans d'autres circonstances.

C'est pour nous conformer à ce principe que nous avons toujours appliqué cette méthode des deux courbes, à jeun et en digestion ; la première servant en quelque sorte d'étalon pour mesurer et apprécier l'ordre et la qualité des phénomènes se manifestant dans la seconde.

a) *Expériences personnelles chez le nourrisson*

Si, par exemple, on s'en tenait à l'examen de la courbe XI bis seule (S..... Roger), on aurait vite fait de conclure à une double leucopénie initiale (bien tardive d'ailleurs), suivie d'un relèvement puis d'une deuxième leucopénie et enfin d'une hyperleucocytose terminale. Il n'en faudrait pas davantage, en s'appuyant sur les théories de WIDAL, pour en déduire une insuffisance protéopexique du foie chez l'enfant envisagé. Or, il s'agissait d'un nourrisson simplement hypotrophique (7 mois-5 kgs 500) chez qui rien ne permettait cliniquement d'incriminer une insuffisance hépatique. Il a d'ailleurs quitté la Pouponnière dans de bonnes conditions, après une récupération notable de poids.

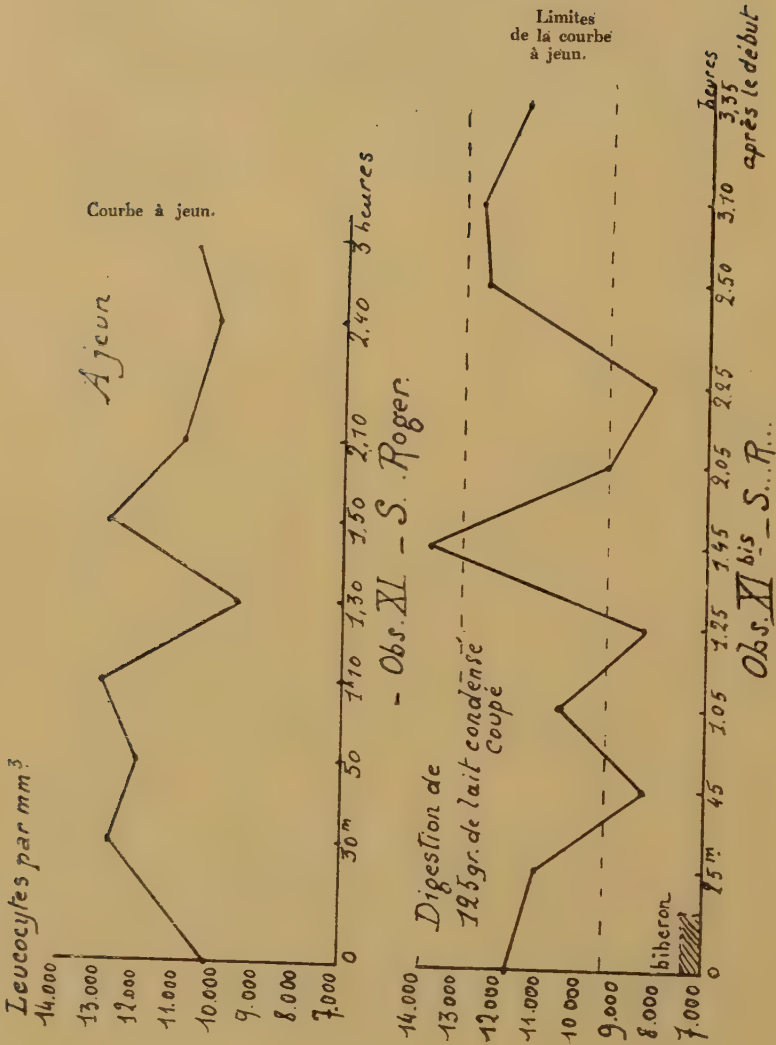
Mais que, en dehors de toute considération clinique l'on oppose simplement à cette courbe, la courbe XI à jeun, on y trouvera une chute atteignant 3.400 et une amplitude de variations qui contient pratiquement les oscillations digestives. Par conséquent ici : fausses leucopénies et hyperleucocytose digestive peu caractérisée.

Dans les observations qui suivent on constatera des variations digestives ayant le caractère de *leucopénies*

mais qui sont ramenées à de simples variations lorsqu'on les compare à la courbe à jeun.

On notera également le polymorphisme de ces courbes.

L'obs. IV, IV *bis* montre nettement l'influence de la dose de lait sur les variations digestives.



Courbe leucocytaire digestive.

OBSERVATION XI

S... Roger. Hypotrophique, 7 mois, 5 kg. 500.

Entré pour troubles digestifs amenés par fautes d'alimentation.

Nourri au lait condensé.

Guéri au moment de l'expérience.

Courbe leucocytaire à jeun (14 décembre 1921) oscillant entre 9.500 et 13.000.

OBSERVATION XI *bis*

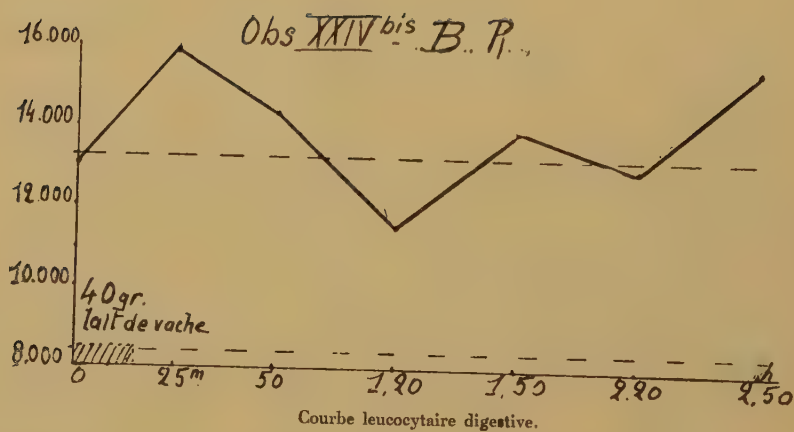
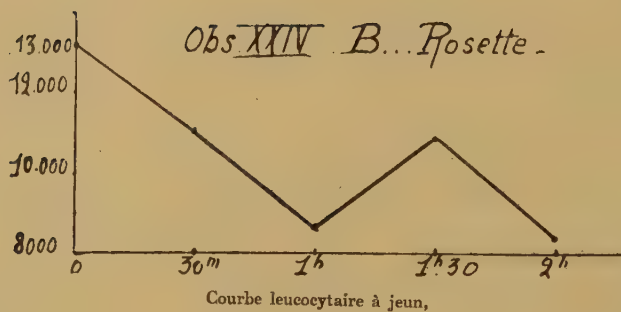
S... Roger.

Courbe leucocytaire digestive (16 décembre), 125 gr. de lait condensé dilué.

Les oscillations digestives s'écartent relativement peu des limites de la courbe à jeun.

Leurs amplitudes sont de même ordre.

Fausse leucopénies digestives. Hyperleucocytose mal caractérisée.

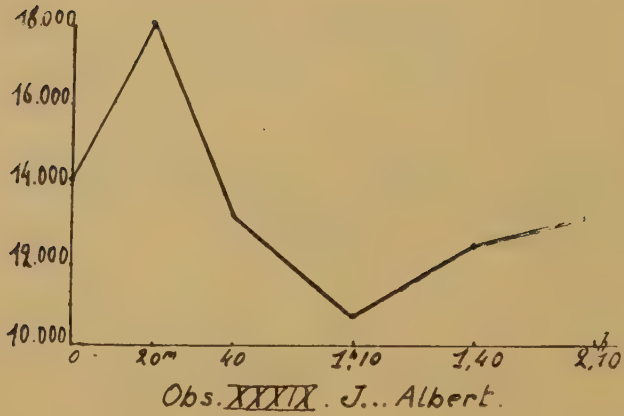


OBSERVATION XXIV

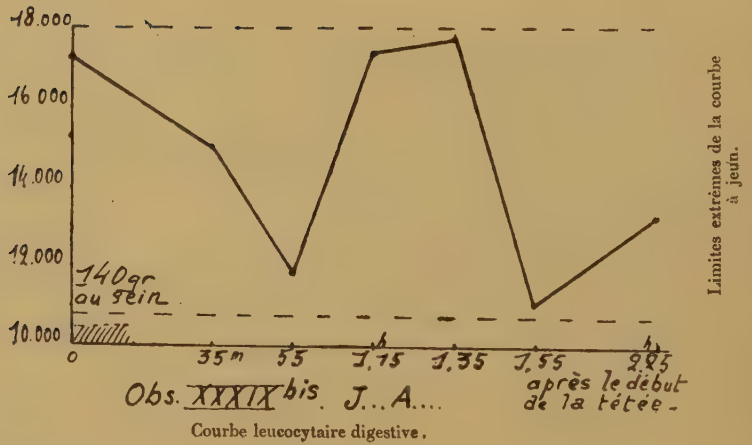
B... Rosette, 3 semaines, 3 kg. 300. Enfant abandonnée.
Amenée pour vomissements. Nourrie au lait de vache.
Courbe leucocytaire à jeun (27 janvier).
Oscillations amples de 8.300 à 13.200.

OBSERVATION XXIV *bis*

B... Rosette.
Courbe leucocytaire digestive (1^{er} février) : biberon de
40 gr. de lait de vache (coupé).
Oscillations de 11.500 à 16.000.
Taux le plus bas, une heure vingt minutes après le biberon
inférieur de 3.000 au chiffre précédent, mais ne tombant pas
au-dessous des limites à jeun.
Fausse leucopénie.
Relèvement global du taux leucocytaire,



Courbe leucoctaire à jeun.



Courbe leucocytaire digestive.

OBSERVATION XXXIX

J... Albert, 7 mois, 7 kg. 500. Nourri au sein. Entré pour diarrhée légère (guéri).

Courbe à jeun (30 mars). Oscillations très amples : 10.800 à 18.000,

OBSERVATION XXXIX *bis*

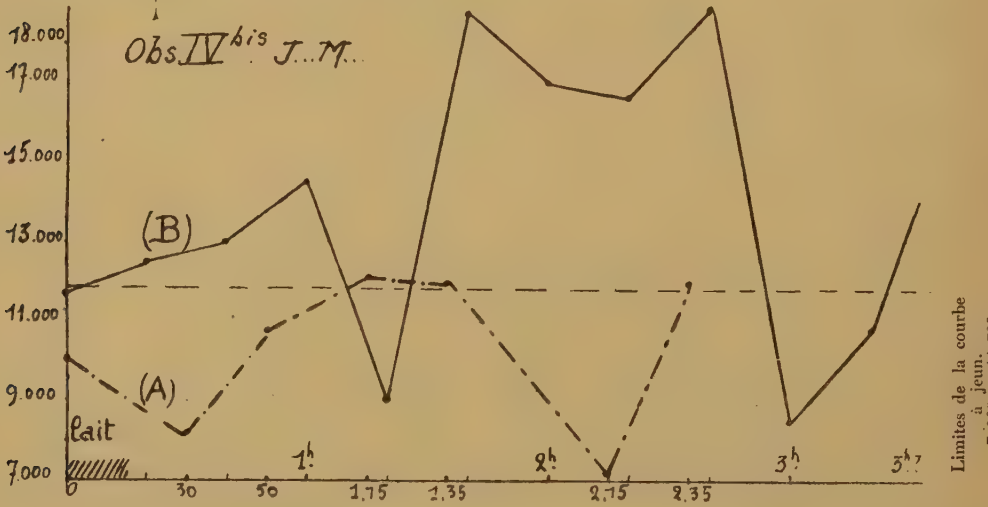
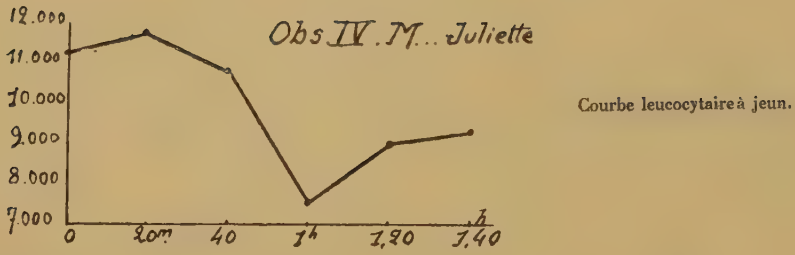
J... Albert..

Courbe digestive (1^{er} avril).

Tétée de 140 gr.

Oscillations amples et brusques, mais ne s'écartant pas des limites à jeun.

Pas d'hyperleucocytose franche,



Courbes leucocytaires digestives :

A) 80 grammes de lait maternel. — B) 130 grammes de lait maternel.

OBSERVATION IV

M... Juliette, 4 mois, 5 kg. 300. Nourrie au sein. Entrée pour bronchite légère.

Courbe à jeun (15 décembre 1921) variant entre 7.500 et 12.000.

OBSERVATION IV *bis*

M... Juliette.

Courbes digestives (19 décembre) :

A) 80 gr. de lait maternel.

Oscillations dans les limites de la courbe à jeun.

B) 130 gr. de lait maternel.

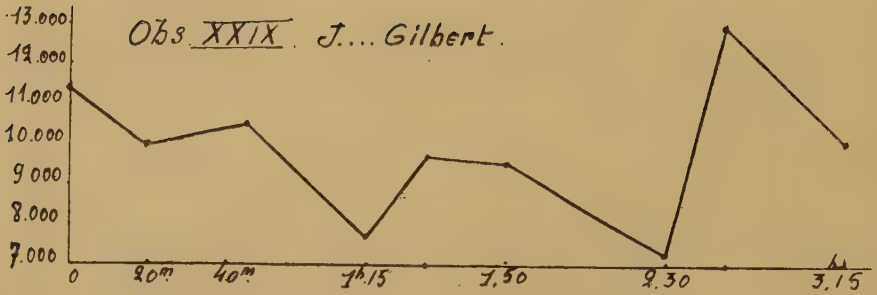
Oscillations amples et très brusques dépassant largement les limites à jeun, mais ne tombant pas au-dessous.

Pas de leucopénie.

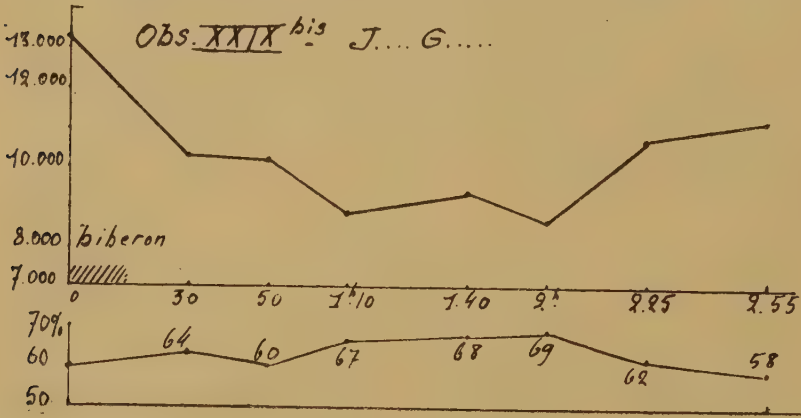
Hyperleucocytose très marquée (influence de la dose).

En présence de variations aussi accusées et dans le but de saisir plus complètement les diverses phases de la leucocytose, nous nous sommes demandé si ces perturbations intéressaient d'une manière égale les divers groupes de globules blancs ou s'exerçaient plus spécialement aux dépens d'une seule catégorie d'éléments. Pour cela il suffisait de compléter chaque prise de sang par un étalement sur lames et d'en établir la formule leucocytaire.

Dans les trois observations qui suivent, nous avons construit pour chaque enfant la courbe à jeun et la courbe digestive, celle-ci accompagnée d'une formule leucocytaire pour chaque numération. On constatera que, même au moment des abaissements les plus marqués, le pourcentage des différents éléments n'est jamais bouleversé et que la mononucléose, qui est de règle chez le nourrisson bien portant, à jeun, persiste dans toutes les phases de la digestion.



Courbe leucocytaire à jeu.



Courbe leucocytaire digestive (150 gr. de lait condensé dilué).

Courbe des mononucléaires.

OBSERVATION XXIX

J... Gilbert, 7 mois, 5 kg. 800. Hypotrophique, nourri au lait condensé. Etat amélioré.

Courbe à jeun (14 février), oscillations : 7.250 à 13.000.

OBSERVATION XIXX bis

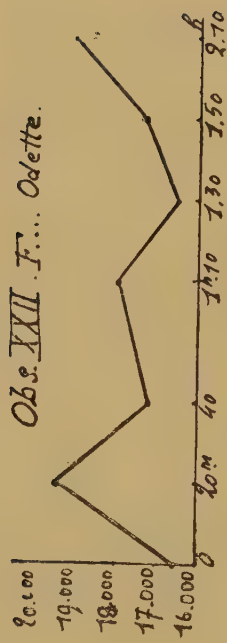
J... Gilbert.

17 février : digestion de 150 gr. de lait condensé. Oscillations faibles (8.750 à 11.250) restant dans les limites de la courbe à jeun.

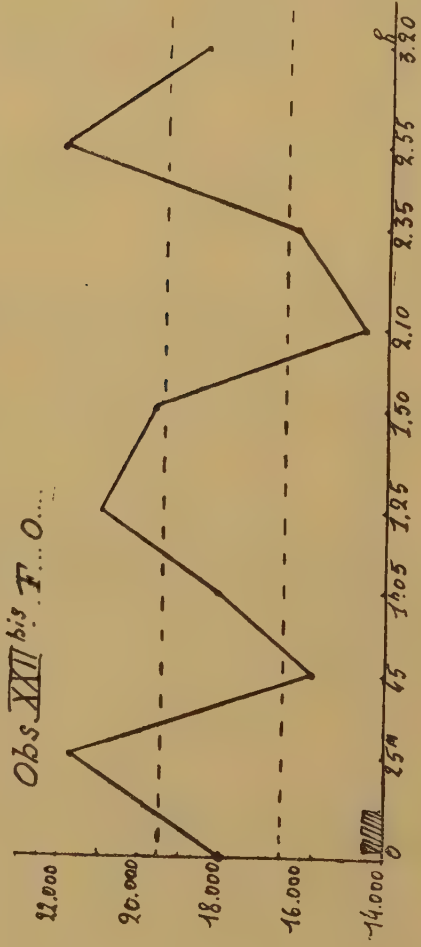
La mononucléose reste constante pendant les plus forts abaissements.

FORMULES LEUCOCYTAIRES

Pour 100 gl. blancs.	Mononucl.	Polynucl.	Formes de passage
A jeun,	60	38	9
30 minutes après le biberon..	64	35	1
50 — — ..	60	36	4
1 ^h 10 — — ..	67	30	3
1 ^h 40 — — ..	08	31	1
2 ^h — — ..	69	99	2
2 ^h 25 — — ..	62	30	2
9 ^h 55 — — ..	58	38	4



Courbe leucocytaire à jeun.



Courbe leucocytaire digestive
(180 gr. de lait condensé dilué)

Limites de la courbe à jeun.



Courbe des mononucléaires.

OBSERVATION XXII

F... Odette, 10 mois, 7 kg. 500. Nourrie au lait condensé.
Bronchite sans fièvre, ni troubles digestifs.

Courbe à jeun (19 janvier 1922), oscillations : 16.500 à 19.500.

OBSERVATION XXII bis

F... Odette (23 janvier). Courbe leucocytaire digestive (180 grammes de lait condensé).

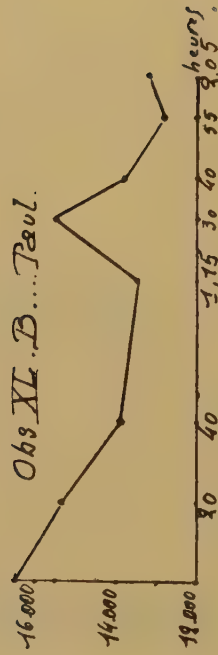
Fortes oscillations dépassant largement les limites à jeun.

Une chute importante (14.500), 2 h. 10 après le début du biberon, mais la mononucléose reste constante.

FORMULES LEUCOCYTAIRES

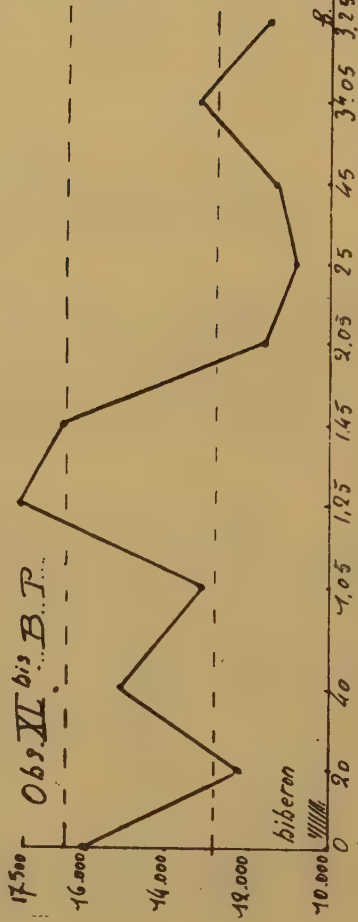
Pour 100 gl. blancs.	Mononucléaires	Polynucléaires	Formes de passage
A jeun	52	46	2
25 min. après le biberon	42	55	3
45 — — —	64	34	2
1 ^h 05 — —	69	28	3
1 ^h 25 — —	62	37	1
1 ^h 50 — —	54	44	2
2 ^h 10 — —	66	33	1
2 ^h 35 — —	56	42	2
2 ^h 55 — —	53	46	1
3 ^h 20 — —	68	30	2

Obs XL. B... Paul.



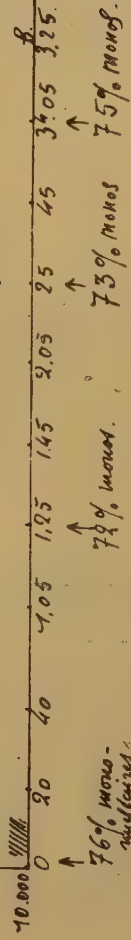
Courbe leucocytaire
à jeun.

Obs XL bis B.P.



Limites de la courbe
à jeun.

biberon



Courbe leucocytaire
digestive.
(125 gr. de lait
de vache).

76% monos.
nucleaires

78% monos.

73% monos.

75% monos.

OBSERVATION XL

B... Paul, 9 mois, 7 kg. 100. Hypotrophique nourri au lait de vache.

12 avril : Courbe à jeun.

Oscillations : 12.800 à 16.500. A noter une chute de 1.700 en dix minutes.

OBSERVATION XL bis

B... Paul.

14 avril : Digestion de 125 gr. de lait de vache.

Hyperleucocytose (17.600), 1 h. 25 après le biberon, suivie d'un abaissement accentué (au-dessous des limites à jeun) et prolongé. Mais ici encore la mononucléose reste d'une constance remarquable.

FORMULES LEUCOCYTAIRES

Pour 400 gl. blancs	Mononucléaires	Polynucléaires	Formes de passage
A jeun.	76	23	1
1 ^h 25 après le biberon .	72	25	3
2 ^h 25 —	73	26	1
3 ^h 05 —	75	21	4

b) *Expériences chez le jeune agneau.*

Nous avons voulu contrôler nos constatations en répétant nos expériences chez le jeune animal nourri exclusivement au lait de vache, en l'espèce un jeune agneau.

Arrivé au laboratoire le troisième jour après sa naissance, il fut nourri uniquement au lait de vache légèrement coupé au début, donné à intervalles réguliers. Son accroissement fut normal et rapidement on mit l'animal au lait de vache pur. Il ne présenta aucun trouble digestif.

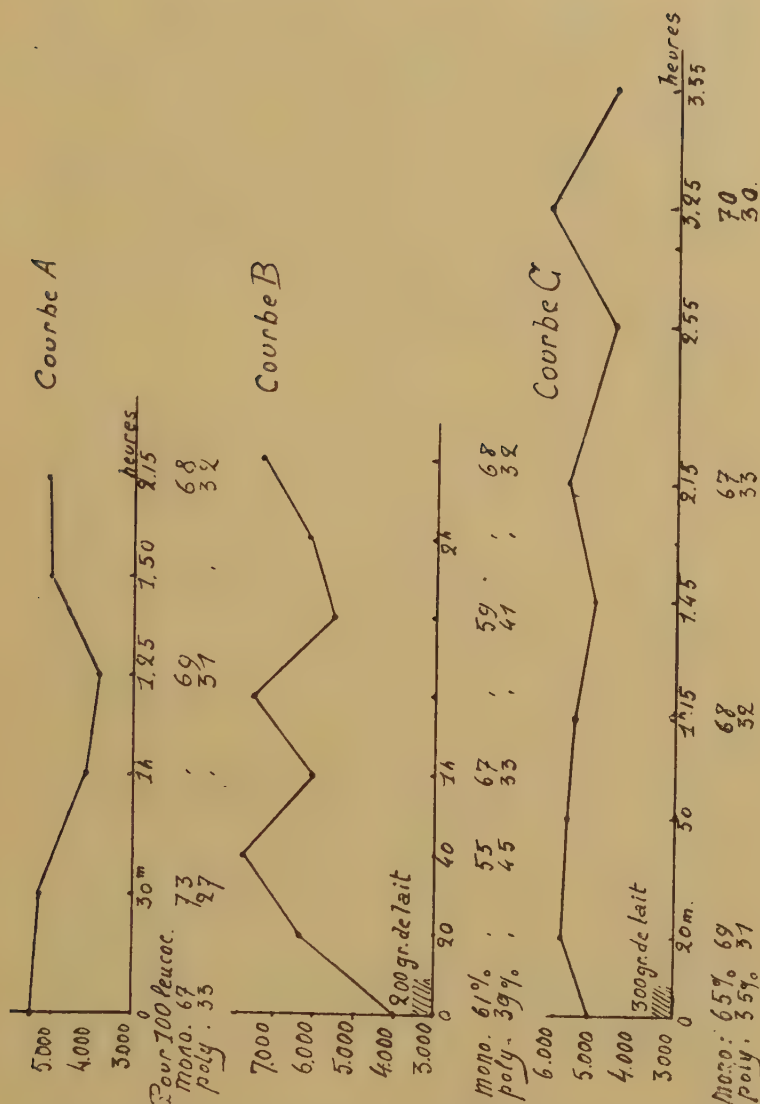
Nous avons entrepris nos examens vers le quinzième jour, en laissant entre eux deux à trois jours d'intervalle.

La courbe A (à jeun) montre des variations limitées entre 3.800 et 5.500.

La formule leucocytaire donne une mononucléose constante.

La courbe B montre les variations amenées par la digestion de 200 gr. de lait ; elles s'élèvent constamment au-dessus du taux moyen à jeun, mais ne dépassant pas 7.700 ; aucune leucopénie vraie, mononucléose constante.

En C, digestion de 300 gr. de lait : ici, régularité remarquable de la courbe, qui oscille entre 4.500 et 6.200, à peine supérieure aux limites à jeun ; mononucléose constante sans aucune leucopénie.



Ce qui frappe dans ces trois courbes, c'est l'uniformité, l'absence totale de dénivellations brusques et encore plus

en période digestive qu'à jeun. Ce caractère est rendu plus évident encore lorsqu'on compare ces tracés à ceux obtenus chez des nourrissons placés dans des conditions identiques.

Cette régularité nous paraît traduire un état d'équilibre complet, témoignant d'un système nerveux plus fruste, moins sensible que celui du nourrisson chez qui, toute impression est féconde en réactions, en réflexes parfois désordonnés, mais toujours intenses, qui retentissent à leur tour par la voie vago-sympathique sur les éléments du milieu sanguin.

De l'ensemble des observations précédentes se dégage un fait dominant, c'est l'extrême variabilité du taux leucocytaire, à jeun comme en période digestive. Comme l'a dit MICHEL (53) en une phrase caractéristique : *tout est variable et imprévu*. On ne peut vraiment parler, suivant l'expression de MAURIAC et CABOUAT (49), que d'*oscillations digestives* de la courbe leucocytaire et il est illusoire de vouloir en dégager des schémas offrant quelque fixité.

En particulier nous n'avons rencontré que rarement la progression décrite par DORLENCOURT, BANU et PAYCHÈRE, ainsi que certains types décrits par LANGLE. Dans la très grande majorité de nos cas, au contraire, les courbes se dessinaient de façon absolument irrégulière, sans aucun lien de parenté entre elles, et cela, non seulement chez des sujets étudiés dans des conditions identiques, mais chez un même enfant, examiné à quelques jours d'intervalle.

Trop de facteurs entrent en jeu, en effet, pour venir troubler à chaque instant l'équilibre leucocytaire d'un sujet : facteurs digestifs variés, si incomplètement con-

nus, renforcés par les facteurs extra-digestifs, que nous avons cités au cours de notre travail. Beaucoup d'entre eux restent à isoler et à étudier au point de vue de leur rôle et de leurs influences réciproques. Toutes ces causes agissent et réagissent les unes sur les autres, amplifiées, répercutées par des influences nerveuses, parfois dans un délai extrêmement court, c'est dire avec quelle variété déroutante se manifestent leurs résultats.

Il n'y a donc pas de règle précise qui régit la leucocytose ; tout au plus peut-on dire, qu'au cours de la digestion, les variations sont plus amples qu'à jeun, que leur niveau moyen s'élève pour se maintenir à ce régime pendant quatre ou cinq heures. Cette formule volontairement vague est celle qui nous paraît le mieux définir la leucocytose digestive du nourrisson.

Il est un point qu'il importe également d'élucider, c'est le stade initial des variations leucocytaires. Y a-t-il réellement une leucopénie digestive ? Nous avons plusieurs fois constaté dans la première heure de la digestion un abaissement plus brusque suivi d'un relèvement du nombre des globules blancs ; mais si en regard de la courbe digestive nous consultons la courbe à jeun, nous y observons des chutes absolument comparables ; dès lors rien ne nous autorise à attribuer cet abaissement à l'influence digestive. Méritent seuls, à notre avis, le nom de leucopénies digestives les différences qui dépassent nettement en intensité les variations constatées à jeun. Des chutes inférieures à trois mille globules sont en principe sujettes à caution.

Ramenée ainsi à ces proportions, la leucopénie digestive est l'exception chez le nourrisson normal et rien ne

s'oppose à ce qu'on la recherche chez le nourrisson malade.

Mais il nous semble qu'il serait préférable, pour éviter toute confusion, de réserver uniquement le terme de leucopénie digestive à l'élément essentiel de la crise hémoclasique décrite par WIDAL et ses élèves, en lui attribuant un caractère accidentel et pathologique. Comprise dans ce sens, la leucopénie existe et peut être observée chez certains nourrissons, comme nous le montrons dans la deuxième partie de notre travail.

DEUXIÈME PARTIE

CHAPITRE I

Les variations leucocytaires dans l'épreuve de l'hémoclasie digestive chez l'hypotrophique grave et l'athrepsique

Les éléments de la crise hémoclasique. — La leucopénie seule ne suffit pas à caractériser le choc. — Nécessité de lui adjoindre un second signe : les modifications de la formule leucocytaire.

Lorsqu'il y a brusque passage dans la circulation sanguine d'albumines hétérogènes, il en résulte un ensemble de symptômes toujours identiques que WIDAL (77) a nommé « choc protéique ».

Il est caractérisé principalement par une crise sanguine dont les éléments essentiels sont : l'hypotension, la leucopénie brusque, l'inversion de la formule leucocytaire, la raréfaction des hémato blasts, l'hypercoagulabilité et une diminution de l'indice réfractométrique. Cette perturbation profonde du milieu humoral qui se retrouve dans tous ses caractères, chaque fois qu'on la provoque, a été également désignée sous le nom de *crise hémoclasique*.

Ces constatations ont été appliquées par WIDAL et ses élèves au diagnostic de l'insuffisance hépatique d'après

les données suivantes : au cours de la digestion d'aliments comprenant en grande partie des albuminoïdes, une certaine quantité de substances incomplètement désintégrées (albumoses, peptones, polypeptides) traversent la barrière intestinale et passent dans la circulation portale. Elles provoqueraient de ce fait des troubles profonds de l'ordre de ceux que nous avons énumérés plus haut si le foie, contrôlant en quelque sorte cette circulation, ne venait faire barrière et fixer ces produits dangereux. Le foie exerce là, à côté de ses multiples rôles, une *fonction protéopexique* (fixatrice d'albumines) qui disparaît quand le parenchyme est lésé.

On conçoit dès lors que, dans les cas de lésions hépatiques diverses (toxiques, infectieuses ou autres) comme dans les cas de simples troubles fonctionnels, l'étude de cette fonction protéopexique puisse devenir extrêmement intéressante.

Chez le sujet normal, WIDAL, ABRAMI et JANCOVESCO (78) ont établi que l'ingestion de 150 gr. de viande et de deux œufs, ou de 200 cc. de lait, ne provoque aucune crise hémoclasique, tandis que dans les cas d'insuffisance hépatique, ces quantités suffisent à provoquer les phénomènes du choc hémoclasique.

Les *hydrates de carbone* (50 gr. de lactose), les *graisses* (30 gr. de beurre) n'ont amené aucune modification humorale, par contre la *caséine* à la dose de 8 gr. seulement entraîne une réaction intense et précoce qui traduit bien la spécificité de réaction des substances protéiques.

La technique de WIDAL, chez les malades étudiés, est la suivante : mise à jeun depuis cinq heures, puis numération leucocytaire, suivie d'absorption de 200 gr. de lait, et examens de sang pratiqués de 20 en 20 minutes, pen-

dant une heure et demie ; la leucopénie se produit de 20 à 30 minutes après le début de l'ingestion. Elle est, pour WIDAL, l'élément le plus net de la crise et le plus facile à caractériser ; en pratique, c'est à elle seule qu'il s'adresse dans l'épreuve de l'hémoclasie digestive.

Mais ici, ce que nous savons de la variabilité du taux leucocytaire, surtout *chez le nourrisson*, de la difficulté de sa mesure, ne nous permet pas d'accueillir sans réserves cette opinion. En fait, MAURIAC (48) conclut de ses recherches chez l'adulte qu'aucun élément de la crise hémoclasique n'est à lui seul pathognomonique, mais n'acquiert de valeur que par son association avec un ou deux des autres éléments du choc.

Chez le nourrisson, où les facteurs de variations sont si nombreux et si complexes, il semble plus difficile encore de faire reposer l'épreuve de l'hémoclasie digestive sur la leucopénie seule. LANGLE (36) déclare que « *l'épreuve de l'HD* » (basée sur la seule leucopénie) « *est d'une grande sensibilité et ne saurait être interprétée qu'avec une extrême prudence* » et MICHEL (53) ensuite pense qu'« *il faut apporter à l'interprétation de la leucopénie seule de très grandes réserves.* »

Les conclusions que nous tirons des faits que nous avons nous-même longuement observés, peuvent se formuler exactement dans les mêmes termes : *la leucopénie seule est insuffisante, il faut lui adjoindre un second élément du choc.*

Parmi tous ceux qu'il comporte, certains (rapidité de coagulation, hyperviscosité, diminution de l'indice réfractométrique) sont pratiquement irréalisables au cours d'examens en série.

L'étude de la tension artérielle peut-elle nous être de

quelque secours ? Pas davantage. L'indice oscillométrique normal, chez le nourrisson, d'après JOUFFRAULT (31) va de 1/4 à 3/4 de degré. Chez l'athrepsique, il se chiffre par dixièmes de degré. Un abaissement de cet indice, consécutif à l'hypotension qui accompagne le choc, échappe vraiment à toute mesure.

L'étude de la formule leucocytaire s'offre à nous en dernier ressort.

AUBERTIN (4) étudiant la valeur pratique de l'hémoclasie digestive, passe en revue les divers éléments vasculo-sanguins de la crise et constate que la plupart d'entre eux n'offrent pas une fixité suffisante, mais que la formule leucocytaire présente plus de stabilité.

D'après SABRAZÈS, si l'on compte pour 100 polynucléaires le total des fragments de leurs noyaux, on obtient un nombre sensiblement constant, dans les conditions normales, qui caractérise un « *indice nucléaire* ». Il se trouve dans les cas de choc, notablement diminué.

SCHIFF (66) a traduit le même phénomène sous une autre formule plus détaillée en observant dans les phénomènes de choc la déviation à gauche du schéma d'ARNETH. Il s'établit en répartissant les polynucléaires neutrophiles suivant le nombre de lobes de leurs noyaux. Généralement pour cent de ces globules, on en compte

5	avec	noyau	à	1	lobe
35	»	»		2	lobes
41	»	»		3	»
17	»	»		4	»
2	»	»		5	»

Ce qu'on peut figurer de la manière schématique suivante :

I	II	III	IV	V
5	35	41	17	2

Normalement les globules à deux et trois lobes prédominent, tandis que, au cours du choc, les noyaux peu divisés (un et deux lobes) sont les plus nombreux, d'où déviation à gauche de la figure vers les chiffres I et II.

En dehors des hypothèses intéressantes que l'on pourrait en tirer touchant la pathogénie du choc, il résulte de l'ensemble de ces faits que l'examen de la formule leucocytaire peut être un précieux adjuvant à l'élément *leucopénie* et nous avons songé à l'appliquer à l'étude de l'hémoclasie digestive chez le nourrisson athrepsique.

Chez lui, plus encore que chez l'adulte, les variations quantitatives des leucocytes sont considérables et rendent la valeur de la leucopénie seule bien problématique. Mais qu'on lui adjoigne cet élément qualitatif, l'étude du pourcentage globulaire, voilà deux signes hématologiques qui se complètent l'un l'autre, se recoupent en quelque sorte et donnent plus de solidité à l'interprétation des faits.

Mais ici, une question préalable se pose : chez l'adulte, où le taux des polynucléaires est supérieur à celui des mononucléaires, l'inversion amenée par le choc entraîne une prédominance de ces derniers, mais chez le nourrisson, où la mononucléose est de règle, où par conséquent la formule est déjà normalement inversée par rapport à celle de l'adulte, quel sera le sens des variations que lui imprimera le choc hémoclasique ?

CHAPITRE II

Courbes et formules leucocytaires **Interprétation.** **Considérations pathogéniques**

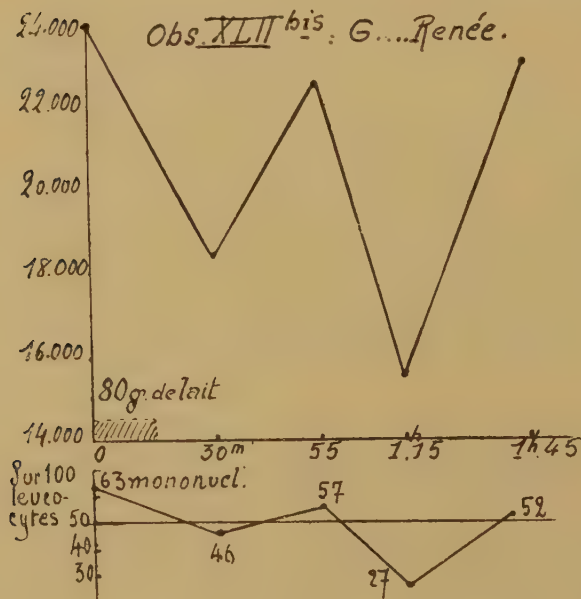
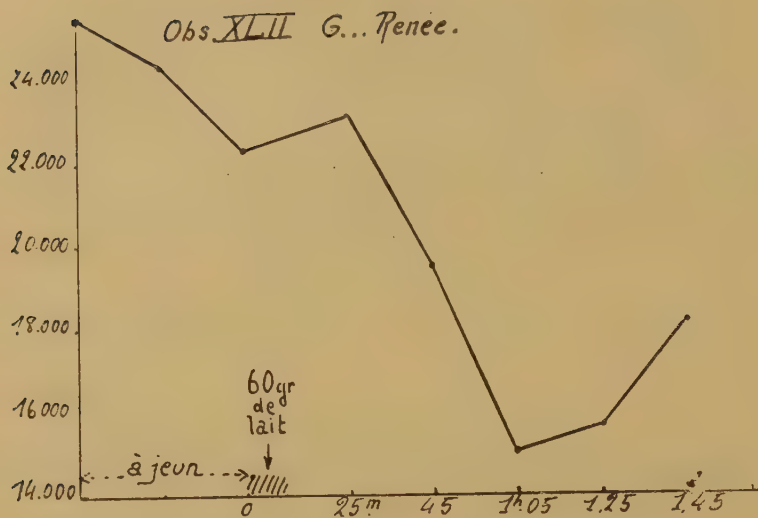
Pour répondre à la question qui clôt le chapitre précédent, nous ne pouvons mieux faire que d'apporter nos cinq observations recueillies chez des nourrissons âgés de cinq semaines à sept mois en état d'hypotrophie grave ou d'athrepsie.

Nous avons donné les doses de lait (lait de vache coupé, lait condensé dilué) variant de 50 à 100 gr., quantités largement suffisantes, eu égard au faible poids de l'enfant, pour déclencher le cas échéant une crise hémoclasique et nous avons prolongé les numérations et les examens de sang pendant deux heures à deux heures et demie, à partir du début de l'ingestion de lait. En outre, nous avons eu soin de pratiquer chaque fois une double numération, dont nous donnons seulement la moyenne dans nos tracés.

Les circonstances ne nous ont pas permis dans deux cas (obs. L et LI) d'appliquer entièrement notre méthode, c'est-à-dire d'établir au préalable la courbe à jeun du taux leucocytaire, avec pourcentage globulaire. Mais nous avons dans ces deux cas, pour fixer les idées, le résultat de la prise de sang précédant immédiatement

l'ingestion de lait, qui nous autorisait à présumer un certain taux et une mononucléose franche, à jeun.

Mais ce n'est là qu'une probabilité, car, nous le répétons encore, une courbe leucocytaire digestive ne prend de valeur que si on la compare avec la courbe à jeun, surtout si l'on s'adresse à un sujet malade.



OBSERVATIONS XLII et XLII bis

G... Renée, 3 mois, 2 kg. 270.

Athrepsique caractérisée. Nourrie au lait condensé.

19 avril : Courbe à jeun, réduite à 3 numérations (25.500-22.300), puis absorption de 60 gr. de lait.

Chute brusque de la leucocytose 1 h. 05 après le biberon.

22 avril : Nouvelle épreuve avec 80 gr. de lait. On complète chaque numération par un étalement de sang sur lame.

Nouvelle chute brusque (22.500 à 15.500) avec inversion très nette de la formule leucocytaire (68 % polynucléose) 1 h. 15 après le début du biberon.

Nous concluons à un choc hémoclasique.

Relèvement, une demi-heure après, au taux moyen avec mononucléose.

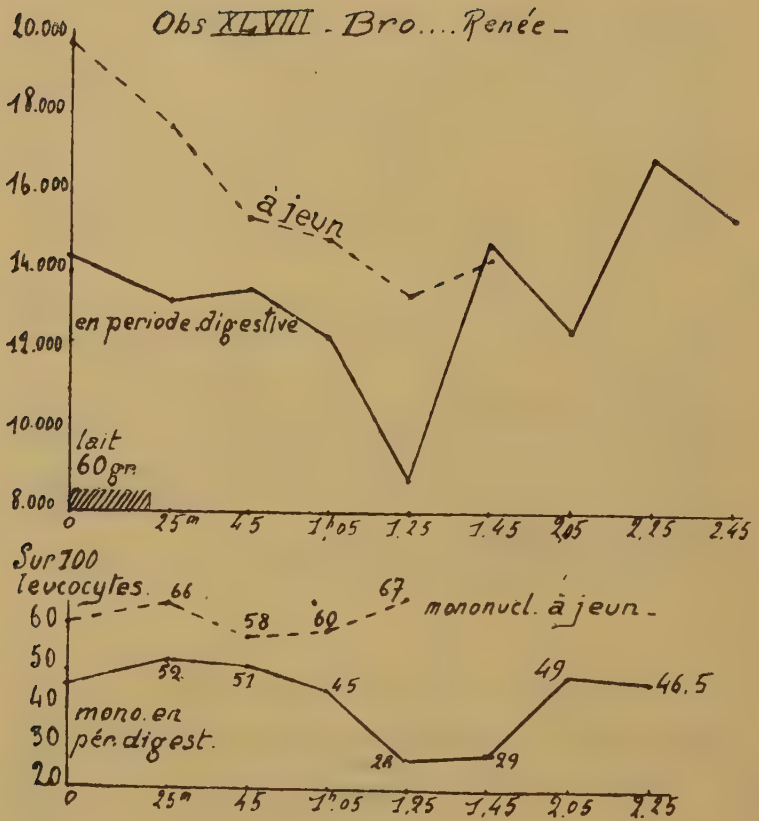
Caractères hématologiques : Les globules blancs sont pâles, vacuolaires ; les noyaux, mal colorés, en voie de pycnose ; les polynucléaires sont, en majorité, petits (μ environ).

Il y a très peu d'hématoblastes (le sang se coagulait difficilement au cours des piqûres).

Examen histologique du foie : Lésions de tuméfaction trouble, d'origine cadavérique.

FORMULES LEUCOCYTAIRES (Courbe XLII bis)

	Mononucléaires		Myélocytes	Formes de passage	Polynucléaires
	grands	moyens et lympho- cytes			
A jeun	6	57	5	0	32
30 minutes après le biberon ...	20	23	3	1	53
55 minutes après	29	28	0	0	43
1 h. 15 après	13	14	0	5	68
1 h. 45 »	15	37	0	0	48



OBSERVATION XLVIII

Bro... Renée, 6 mois, 3 kg. 300.

Athrepsique. Amaigrissement progressif. Pas de troubles digestifs. Nourrie au lait de vache.

17 juillet : A jeun. Courbe leucocytaire (en pointillé). Variations de 13.500 à 20.000, avec mononucléose constante (58 à 67 %) (pointillé).

18 juillet : Digestion de 60 gr. de lait de vache coupé.

Les premiers chiffres sont un peu inférieurs aux taux à jeun, puis chute brusque de 12.500 à 8.700, 1 h. 25 après le biberon, avec inversion nette de la formule leucocytaire (72 % polynucléaires) : indice de choc hémoclasique.

L'enfant succombe le 22 juillet.

L'autopsie révèle un foyer de broncho-pneumonie (latente) à la base gauche.

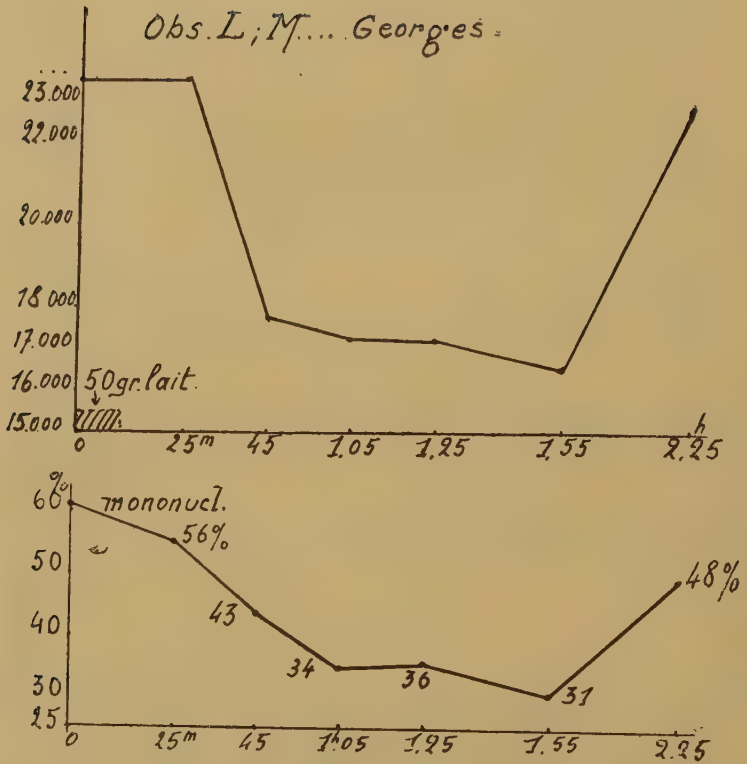
L'examen histologique du foie montre des lésions de dégénération parenchymateuse (probablement d'origine cadavérique).

FORMULES LEUCOCYTAIRES A JEUN

Mononucléaires		Polynucléaires	Formes de passage
grands	moyens et lymphocytes		
7	54	36	3
9	57	34	0
7	51	41	1
6	54	36	4
9	58	32	1

FORMULES LEUCOCYTAIRES DIGESTIVES

	Grands monos	Moyens lympho.	Myélo.	Polynu- cléaires	Formes de passage
A jeun	14	31	1	51	3
25 minutes après le biberon.	13	39	0	48	0
45 minutes après.	8	43	0	48	1
1 h. 05 après.	6	39	0	53	2
1 h. 25 »	10	18	0	72	0
1 h. 45 »	9	20	0	71	0
2 h. 05 »	15	32	0	51	2
2 h. 25 »	12	34,5	0	52,5	1



OBSERVATION L

M... Georges, 4 mois, 3 kg. 070.

2 kg. 600 à la naissance. Hypotrophique grave, très amaigri. Vomissements. Selles fétides, muco-granuleuses. Baisse progressive de poids.

Nourri au lait condensé.

26 juillet 1922 : Nous ne faisons pas d'examen à jeun, étant donnée la cachexie avancée du sujet.

Une numération préalable donne 23.500 et mononucléose (60 %).

On donne 50 gr. de lait de vache.

Abaissement vers 17.000, à la 45^e minute, se prolongeant pendant 1 h. 10, accompagné pendant tout ce temps d'une inversion complète de la formule (66 à 70 % polynucléaires). Choc hémoclasique.

Retour au taux initial et à la mononucléose 2 h. 25 après le début.

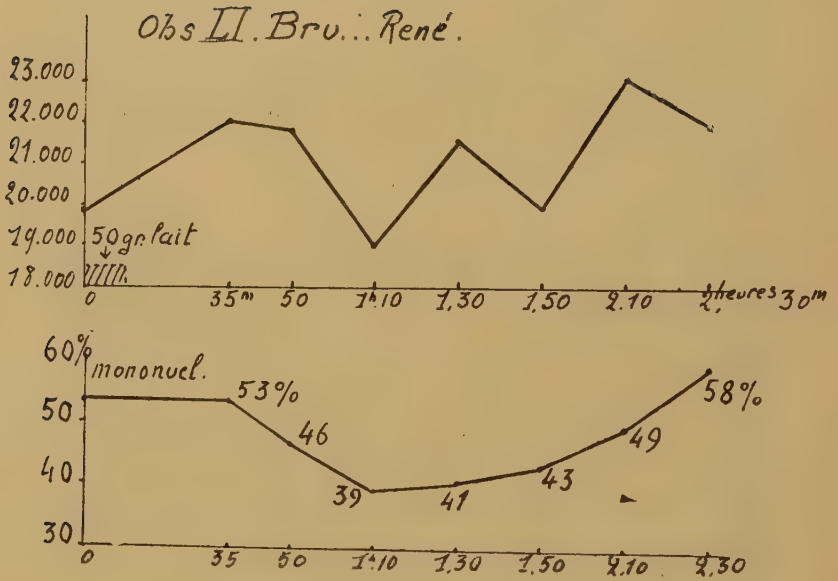
Remarques hématologiques : Nombreux leucocytes altérés, à noyau mal coloré. Poikilocytose. Polynucléaires de taille très variable.

L'abaissement leucocytaire porte surtout sur les moyens mono.

L'enfant succombe quelques jours plus tard. L'autopsie n'a pu être faite.

FORMULES LEUCOCYTAIRES

	Grands	Moyens	Lymphocytes	Polynucléaires
A jeun	13	41	7	39 ^o / _o
25 minutes après le biberon	19	28	8	44
45 » »	13	24	6	57
1 h. 05 »	12	15	7	66
1 h. 25 »	11	19	6	64
1 h. 55 »	13	14	4	69
2 h. 25 »	17	27	4	52



OBSERVATION LI

Bru... René, 5 semaines, 2 kg. 270.

Hérédo-syphilitique (pendant la grossesse, la mère s'est présentée à la clinique de syphiligraphie pour accidents secondaires). Enfant très amaigri. Vomit constamment. Nourri au lait condensé.

7 octobre 1922 : Nous ne faisons pas d'examen à jeun, en présence du mauvais état général de l'enfant. Numération à jeun : 19.800 et 53 % mononucl. On donne 50 gr. de lait condensé.

Après un relèvement initial de la courbe, chute de 3.000 environ, à 1 h. 10 (on remarquera la régularité d'apparition du phénomène), avec un fléchissement absolument parallèle de la mononucléose (39 % seulement).

Les deux courbes se relèvent ensuite lentement pour atteindre leur niveau habituel 2 h. 30 après le début.

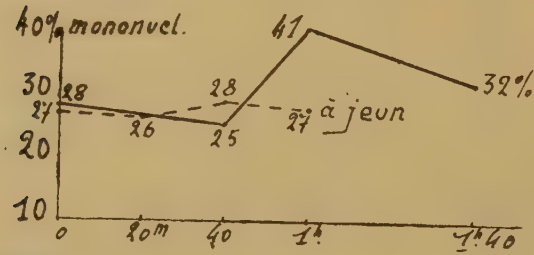
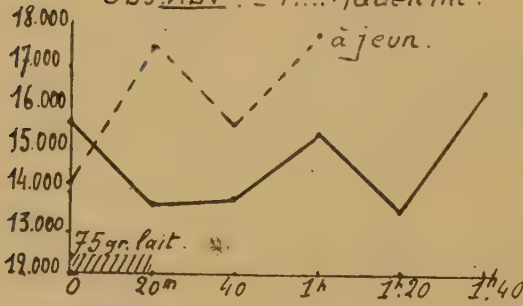
Nous pensons qu'il y a eu ici encore choc hémoclasique.

Autopsie : Foie congestionné, violacé. Histologiquement : nombreuses veines dilatées, épanchements sanguins entre les travées hépatiques. Tuméfaction trouble du protoplasme, dépôts pigmentaires, noyaux mal colorés.

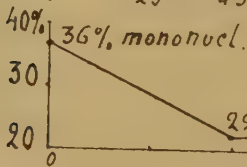
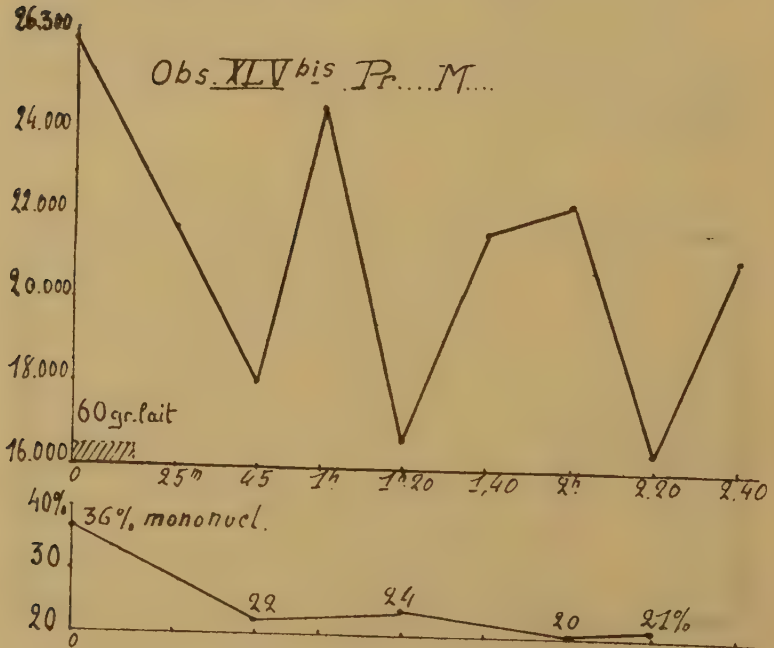
FORMULES LEUCOCYTAIRES

	Grands monos	Moyens lympho	myélocytes	Total	Polynu- cléaires	Forme de passage
A jeun	5	48	1	53	46	1
35 minutes après le bib	20	31	2	53	47	0
50 minutes après	30	14	2	46	51	3
1 h. 10 » 	15	23	1	39	60	1
1 h. 30 » 	15	26	0	41	58	1
1 h. 50 » 	6	34	3	43	53	4
2 h. 10 » 	14	32	3	49	50	1
2 h. 30 » 	7	47	4	58	41	1

Obs. XLV. Pr... Madeleine.



Obs. XLV bis. Pr... M...



OBSERVATIONS XLV et XLV bis

Pr... Madeleine, 7 mois, 2 kg. 550.

Cachexie extrême. Amaigrissement rapide. Pas de troubles digestifs ni fièvre. Pyodermite du cuir chevelu (améliorée).

15 mai : Observation XLV.

Courbe à jeun, puis après digestion de 75 gr. de lait condensé. Oscillations entre 13.500 et 17.500. Polynucléose constante dans les deux cas : 59 à 75 % polynucl. Rien ne permet de conclure à une leucopénie franche.

31 mai : Observation XLV bis, Poids : 2 kg. 200.

Nous ne pratiquons pas d'examen à jeun, à cause de l'état de l'enfant.

Élévation considérable du taux à jeun (26.300). On donne 60 gr. de lait condensé.

Courbe à oscillations très brusques et très amples (8.000).

La mononucléose, déjà au-dessous de la normale, s'abaisse encore, comme si les polynucléaires recevaient une poussée.

La polynucléose se maintient à 78-80 % avec un taux relativement bas (16.000 environ), sans tendance au retour à la normale, 2 h. 20 après le début.

Elle est due à la pyodermite persistance de l'enfant. Ce renforcement de la polynucléose avec abaissement léger du taux permet de soupçonner un choc, sans éléments certains.

Caractères du sang : Globules blancs mal colorés, noyaux flous. Nombreuses granulations protoplasmiques. Polynucléaires très petits.

Mort de l'enfant le 5 juin.

Examen du foie : Hépatite subaiguë avec tuméfaction trouble des cellules et dépôts pigmentaires intracellulaires.

Diapédèse leucocytaire dans les espaces intertrabéculaires.

FORMULES LEUCOCYTAIRES (Courbe XLV bis)

	Grands monos	Moyens lympho	Polynucléair.
A jeun.....	3	33	64 %
45 minutes après le biberon.....	2	20	78
1 h. 20 après.....	1	23	76
2 h. ».....	3	17	80
2 h. 20 ».....	0	21	79

L'étude de ces cinq observations amène à insister plus particulièrement sur certains des faits constatés.

C'est d'abord le taux leucocytaire anormalement élevé chez l'athrepsique (oscillant autour de 20.000), chiffres qui se rapprochent de ceux que donne MINET (54), chez des nourrissons arrivés au stade de la cachexie terminale. Comme cet auteur, nous avons noté dans tous nos cas des altérations graves des globules, particulièrement des neutrophiles où le protoplasme contient de nombreuses vacuoles et peu de granulations, où les noyaux sont mal colorés et de contours imprécis. Nous avons noté plusieurs fois la variété de leurs dimensions chez un même sujet : certains neutrophiles n'atteignaient pas 8 μ de diamètre, tandis que d'autres, véritables globules géants, dépassaient 25 μ .

Par contre nous n'avons pas retrouvé la polynucléose dont MINET et MARFAN (46) ont fait un des signes de l'athrepsie. Dans quatre cas sur cinq (1), les mononucéaires dominaient franchement (55 à 70 %) à jeun et au début de la digestion, pour faire place à une polynucléose passagère accompagnant une véritable leucopénie.

Dans le dernier cas (2), au contraire, nous avons eu une polynucléose constante aussi bien à jeun qu'en cours de digestion (70 à 80 %), mais chez un enfant atteint de plusieurs semaines de suppurations cutanées multiples. L'infection, qui manquait chez les premiers, paraît devoir être mise seule en cause pour expliquer la polynucléose de ce dernier.

Enfin, dans plusieurs cas, des hémato blasts étaient extrêmement rares et nous avons noté, précisément, au

(1) Observations XLII et XLII bis, XLVIII, L et LI.

(2) Observations XLV et XLV bis,

cours des prises de sang, la lenteur de la coagulation, que l'on s'accorde à imputer pour une part, à la déficience de ces éléments.

Mais le fait important, sur lequel nous voulons insister, est la leucopénie digestive que nous avons rencontrée, plus ou moins marquée, mais constante, avec un changement complet de la formule leucocytaire.

Au chapitre V (première partie), nous avons confronté taux et pourcentage globulaires chez des nourrissons exempts de troubles digestifs et nous avons enregistré des variations parfois assez amples, mais qui ne s'écartaient que de peu des limites normales. En tous cas, les chutes ne tombaient pas sensiblement au-dessous du taux moyen et surtout la mononucléose demeurait d'une permanence remarquable (60 à 70 %).

Ici, au contraire, nous nous trouvons en présence de dénivellations extrêmement brusques et amples, atteignant 6.000, 7.000 et même 8.000. Il faut remarquer toutefois que les taux leucocytaires à jeun étaient anormalement élevés et que par suite on pouvait s'attendre à noter des oscillations digestives de proportionnelle intensité. Mais le fait particulier que nous n'avons trouvé mentionné nulle part, est la perturbation qui accompagne ces abaissements globulaires : on constate une véritable inversion de la formule aboutissant à une polynucléose.

Il y a là un phénomène sanguin absolument homologue de celui qu'on a observé chez l'adulte et dont on a fait un des caractères fondamentaux de la crise hémoclasique.

Dans le cas particulier, sommes-nous autorisés à considérer ces signes hématologiques comme les éléments essentiels du choc ?

Nous savons que dans l'épreuve de WIDAL la leucopénie survient rapidement vingt à trente minutes après le début de l'acte digestif. Dès lors que des chutes analogues apparaissent plus tardivement, au bout de 45 min. à 1 h. 20, faut-il en conclure qu'elles ne traduisent plus un choc hémoclasique ?

Nous n'ignorons pas que chez les athrepsiques le caractère dominant tout le processus digestif est la lenteur extrême des phénomènes qui semblent décalés, souvent de plus d'une heure, sur l'horaire de la digestion normale. Cette notion a été mise en évidence par quelques auteurs, dont MINET, et nous l'avons nous-même vérifiée. Après cela, rien d'étonnant qu'une leucopénie se manifeste, réelle, mais tardive.

Nos recherches ont porté, bien malgré nous, sur un trop petit nombre de cas pour que nous puissions en tirer des conclusions fermes. Néanmoins nous inclinons à penser que, chez l'athrepsique et l'hypotrophique grave, arrivés au stade de la cachexie terminale, l'absorption de lait entraîne une leucopénie tardive, mais franche, accompagnée d'une inversion complète de la formule leucocytaire, les deux phénomènes caractérisant une crise hémoclasique.

Si ce fait se trouvait confirmé par des recherches ultérieures, il ne serait sans doute pas sans contribuer à éclairer la pathogénie de l'hémoclasie digestive, qui n'est pas encore sortie, jusqu'à présent, du domaine de l'hypothèse.

Pour élucider ce problème du mécanisme de la leucopénie, les théories n'ont pas manqué et l'on pourrait pratiquement les diviser en deux groupes, suivant que

leurs auteurs admettent une diminution en valeur absolue des globules blancs, par l'entrée en jeu de *leucolysines*, ou seulement une diminution relative de ces éléments au niveau des capillaires périphériques, amenée par un afflux leucocytaire dans les organes profonds.

La première théorie a été défendue par AURICCHIO et CARONIA (6), qui admettent l'intervention de *substances leucolysantes* (dérivés albuminoïdes) particulièrement abondantes dans le sang des athrepsiques, dans les deux premières heures de la digestion. MANOUKHINE, KROLUNITZKY et N. FIESSINGER (23) font entrer en jeu également un processus de *leucocytolyse*, mais accompagné d'un phénomène mécanique : l'agglutination des globules.

Cette conception, admettant l'influence de facteurs physico-chimiques associés, nous amène à parler de la théorie exclusivement physique du choc, où interviendraient à la fois des phénomènes d'agglutination dans le milieu humoral et de vasomotricité. Ici encore les opinions soutenues sont très variées. WIDAL (79) n'émet pas de conclusions précises, il pense qu'il s'agit probablement de phénomènes physiques seuls. MÉTALNIKOFF, KOPACZEWSKI (32) les localisent au niveau du poumon, où se produirait un afflux sanguin considérable dans le système capillaire. LUMIÈRE (45) donne au choc hémoclasique un point de départ cérébral : la substance déchaînant le choc, provoque une rupture de l'équilibre humoral et une précipitation (floculation) de substances colloïdales ou *micelles*. Les capillaires cérébraux sont irrités par la brusque arrivée de ces « *floculats* », se dilatent, et, par voie réflexe, entraînent une vasodilatation des capillaires viscéraux. D'où il s'ensuit une chute de pression sanguine avec

toutes ses conséquences, particulièrement intenses dans le choc anaphylactique.

Des influences purement nerveuses ont été enfin invoquées par TINEL et SANTENOISE (71-72). Leucopénie et inversion de formule, disent-ils, peuvent être ramenées à des actions vagues sympathiques, mais à condition que le sujet (dans le cas particulier, un adulte) soit dans un état à prédominance vagotonique, décelé par un réflexe oculo-cardiaque positif. Le facteur essentiel du choc serait ici la vasoconstriction périphérique qui s'opposerait au passage des globules de grande dimension (poly et grands mononucléaires) pour ne laisser circuler qu'une majorité de lymphocytes réalisant ainsi l'inversion de la formule leucocytaire. Ce bouleversement sanguin, véritable « *réflexe leucopénique* », ne s'exerce qu'à la périphérie, car les recherches d'ACHARD, de WIDAL, comme les contrôles des auteurs eux-mêmes, ne leur ont montré aucune modification au niveau des veines, ou dans la circulation centrale.

Inversement, chez un sujet à prédominance sympathicotonique, les mêmes auteurs (72) ont signalé « avec une disparition ou une inversion des réflexes oculo-cardiaque, non seulement l'absence de la leucopénie alimentaire, mais son remplacement possible par une hyperleucocytose ».

Cette interprétation, pour être ingénieuse, nous paraît cependant quelque peu artificielle et il nous est, pour notre part, très difficile d'admettre qu'un capillaire donnera libre cours à tel leucocyte et le refusera à tel autre, pour la raison que son calibre lui sera inférieur de quelques μ , et d'ailleurs, dans ces conditions, l'oblitéra-

tion du vaisseau n'est-elle pas à redouter ? Et si cette thrombose ne se produit pas, n'est-ce pas simplement parce que le capillaire et le globule s'accommodent l'un à l'autre en mettant respectivement en jeu leurs propriétés bien connues d'élasticité et de contractilité ?

D'autre part, en admettant la réalité de cette hypothèse chez l'adulte, que devient le problème chez le nourrisson ?

Ici, justement, la formule leucocytaire est, à l'état normal, inversée par rapport à celle de l'adulte, c'est-à-dire que les mononucléaires dominent (avec un taux assez élevé de *lymphocytes*). Si la théorie de TINEL et SANTENOISE est exacte, au moment du choc hémoclasique, le réflexe leucopénique se déclenche par vasoconstriction périphérique (il est admis que les nourrissons sont généralement des vagotoniques), les plus gros éléments sont retenus : seuls passent les mononucléaires moyens et les lymphocytes ? En fait, dans les cas que nous avons observés, le contraire se présente à nous : les monos diminuent notablement, surtout aux dépens des monos moyens et des lymphocytes, éléments de *petit* diamètre, et les polynucléaires dominent franchement.

Alors, pourra-t-on objecter, les polynucléaires devaient nécessairement être petits ? Il y en avait, en effet, sur nos préparations, de très petits, à peine plus gros qu'un lymphocyte, mais il y en avait également de taille normale et même de plus grands encore, en somme de toutes dimensions.

Nous sommes amenés, par conséquent, en raison de l'impossibilité qu'il y a de faire cadrer cette théorie nerveuse avec les faits observés chez le nourrisson, à accueil-

lire celle-ci avec prudence, ou plutôt à admettre que le mécanisme du choc hémoclasique reconnaît, ainsi que RICHET fils et GODLEWSKI (64) le pensent, l'entrée en jeu de deux éléments au moins, l'un humoral, l'autre nerveux, dont la part d'influence respective demeure encore à déterminer.

CHAPITRE III

Valeur de l'épreuve de l'hémoclasie digestive chez le nourrisson

Après avoir constaté l'existence, chez l'athrepsique, de l'hémoclasie digestive, il reste à se demander quel degré d'importance il convient de lui attribuer au double point de vue du diagnostic et du pronostic de ce syndrome.

Disons de suite que cette épreuve n'apporte aucun élément qui soit de nature à préciser l'origine de l'athrepsie. Celle-ci constitue le degré ultime d'une évolution progressive, habituellement assez longue, et qui est l'aboutissement d'affections diverses dont les plus fréquentes sont les troubles gastro-intestinaux, favorisés le plus souvent par des tares héréditaires ou acquises. Les moyens cliniques ont donc suffi, au cours des manifestations de ce processus, à poser le diagnostic de la maladie et à en dépister les causes.

L'épreuve comporte-t-elle une certaine valeur pronostique ? Dans l'athrepsie confirmée, elle n'en possède aucune, car prononcer le mot d'athrepsie, c'est porter un pronostic fatal, à plus ou moins brève échéance.

Et de fait nos sujets n'ont pas échappé à cette règle, ils ont succombé peu de jours après la fin de nos recherches. Nous avons à dessein étudié l'hémoclasie digestive

sur des organismes aussi gravement lésés en escomptant une atteinte profonde du foie, ou tout au moins une insuffisance nettement caractérisée.

Cette atteinte nous a paru très probable, mais elle ne nous a jamais été confirmée par l'examen de l'organe. Les autopsies que nous avons pu pratiquer ne nous ont révélé que dans deux cas des lésions histologiques nettes, mais d'une valeur bien relative puisqu'aucune n'a pu être considérée comme spécifique de l'athrepsie ⁽¹⁾ : tuméfaction trouble, absence de dégénérescence graisseuse, rétraction protoplasmique, dépôts pigmentaires hématiques, traînées de leucocytes diapédésés, caractères entrevus par PARROT et décrits plus complètement depuis par GASTOU (26) et LUCIEN (44).

Et d'ailleurs aurions-nous eu sous les yeux des altérations cellulaires profondes que nous n'aurions pas été en droit d'en conclure à la déficience complète de la glande hépatique. Nous savons que l'indépendance est grande entre troubles organiques et troubles fonctionnels, et que la présence des uns n'implique pas nécessairement l'existence des autres.

Comme le dit fort justement M. LABBÉ (35) : « il ne
« faut pas oublier que les procédés d'investigation histo-
« logiques sont en retard sur les procédés physiologi-
« ques, et que si nous ne constatons pas de lésions anato-
« miques du foie (dans certains cas), c'est peut-être seu-
« lement parce que nos techniques d'examen ne nous
« permettent point de les apercevoir ; sans incriminer
« l'imperfection de l'histologie, nous pouvons même con-

(1) M. le Docteur ABEL, chef du laboratoire de la Clinique infantile a bien voulu se charger de ces examens anatomo-pathologiques. Nous l'en remercions bien vivement.

« cevoir l'existence de troubles physiologiques du fonctionnement cellulaire sans lésions anatomiques des cellules. »

Quoi qu'il en soit, il serait intéressant de reprendre cette étude chez des sujets en état de dénutrition sur le point de verser dans l'athrepsie et de retrouver chez eux ces réactions hémoclasiques que nous n'avons rencontrées chez aucun sujet normal ou hypotrophique.

Cette épreuve pourrait acquérir alors une certaine valeur pronostique.

Au point de vue purement théorique enfin, l'hémoclasie digestive conserve-t-elle sa valeur chez le nourrisson, dans l'étude de l'insuffisance hépatique ?

Les moyens d'exploration fonctionnelle de cet organe, chez l'adulte, ont été très développés depuis quelques années, et avec l'appui du laboratoire, ses grandes fonctions nous sont devenues moins obscures. Mais chez le jeune enfant, les difficultés surgissent à chaque pas. Une pareille étude est subordonnée entre autres à des examens complets et prolongés des urines, c'est-à-dire à quelles impossibilités on se heurte.

L'épreuve de la glycuronurie de ROGER et CHIRAY a donné d'excellents renseignements chez l'adulte, et BARBIER et RAIMONDI (1) ont eu le grand mérite de l'appliquer au nourrisson athrepsique. Ils ont pu en tirer quelques éléments du diagnostic et du pronostic de ces troubles de la nutrition.

C'est là, toutefois, il faut bien l'avouer, un procédé d'exception, applicable seulement dans certains laboratoires et dans des conditions d'expérience très spéciales.

(1) Cités par CHIRAY : la glycuronurie normale et pathologique. *Journal Médical français*, février 1922.

L'épreuve de l'hémoclasie digestive se présente plus accessible à l'étude. Elle ne nécessite pas une instrumentation bien particulière et ne demande que du temps, de la patience et de la minutie de la part de l'opérateur, mais il ne faut pas oublier qu'elle ne renseigne que sur une fonction isolée du foie, la *fonction protéopexique*. Son fléchissement momentané ou son altération profonde n'implique nullement une atteinte parallèle de toute la physiologie de l'organe. BRULÉ (10) et d'autres auteurs ont insisté récemment encore sur ce point ; l'insuffisance hépatique n'est pas univoque, mais elle peut se manifester par des insuffisances partielles intéressant quelques-unes ou même une seule des fonctions du foie. Les unes cèdent, d'autres résistent, disent N. FIESSINGER et CLOGNE (24), de même que dans le parenchyme certaines cellules sont atrophiées, pycnotiques, alors que d'autres fonctionnent au maximum. ODDO et BORIE (57) ont constaté une dissociation intermittente entre la crise hémoclasique et l'uréopoïèse chez un cirrhotique.

Pareillement, dans l'épreuve de WIDAL, on a coutume de contrôler l'insuffisance hépatique par la présence d'urobiline et de sels biliaires dans les urines, mais ces éléments ne sont témoins que d'une insuffisance biliaire et la capacité protéopexique du foie n'est pas en cause. La démonstration en a été faite par WIDAL lui-même, qui a noté, dans certains cas à hémoclasie franche, l'absence totale d'urobiline et de sels biliaires.

De toutes ces constatations se dégage l'idée suivante, c'est que l'étude du fonctionnement hépatique intégral est pratiquement impossible, en l'état actuel de nos moyens, chez le nourrisson comme chez l'adulte.

Seuls peuvent être abordés isolément certains côtés du

problème qui nécessitent la mise en œuvre de procédés d'exploration distincts. Chacun d'eux renseigne d'une manière plus ou moins précise sur telle ou telle fonction de l'organe. En particulier, dans la question du métabolisme azoté, le rôle du foie est des plus complexes et des plus difficiles à interpréter, et FIESSINGER et CLOGNE ont pu dire avec raison que, dans ce domaine, toutes les méthodes d'exploration peuvent être infidèles, aucune ne peut être considérée comme un *test* certain.

L'épreuve de l'hémoclasie digestive n'échappe pas à cette critique, aussi faut-il lui reconnaître une valeur surtout théorique, ce qui ne diminue en rien la haute portée qu'elle s'est acquise en biologie. Si, chez l'adulte, elle est d'une recherche assez simple, elle devient, lorsqu'on veut l'appliquer au nourrisson, d'une réalisation extrêmement délicate. C'est une épreuve longue, pénible, et sujette à de multiples causes d'erreurs.

Dans les cas d'athrepsie vraie, elle n'apporte que des éléments assez fragiles à un diagnostic et à un pronostic que la clinique seule suffit largement à affirmer.

CONCLUSIONS

1° Le taux leucocytaire du nourrisson, à jeun, subit d'incessantes variations amenées par des influences multiples, les unes digestives, les autres extra-digestives.

2° Parmi celles-ci, les cris ne nous ont pas paru exercer une action constante.

Les influences nerveuses semblent être les facteurs les plus importants de variations leucocytaires.

Chez le jeune agneau, nourri au lait de vache, les variations à jeun et digestives, se sont montrées aussi peu accusées que possible. Nous en verrions la raison dans les réactions, réduites au minimum, d'un système nerveux organo-végétatif bien moins sensible que celui du nourrisson.

3° Si, au cours de la croissance normale du nourrisson, pendant la première année, le taux leucocytaire croît proportionnellement à l'âge, par contre dans l'hypotrophie, lorsqu'il y a discordance entre le poids et l'âge, le taux leucocytaire croît plutôt en fonction du poids.

4° Une précaution indispensable à prendre, en hématimétrie, consiste à déterminer le degré de précision de l'instrument utilisé.

Avec l'appareil de THOMA-ZEISS, on constate fréquemment, pour deux gouttes de la même dilution, des différences de 500 éléments, et parfois 1.000; aussi convient-il, à chaque prise de sang, de faire au moins deux numérations et d'en prendre la moyenne.

5° En règle générale, une variation à jeun de 3.000 environ est d'une extrême fréquence, mais elle est purement physiologique. On n'est donc pas en droit de considérer un écart de cet ordre, au cours de la digestion, comme une leucopénie ou une hyperleucocytose.

6° Une numération isolée n'a qu'une valeur très relative.

Un état leucocytaire ne peut être caractérisé que par une série de numérations, suffisamment rapprochés (chaque vingt minutes, ou moins si possible) permettant d'établir une *courbe leucocytaire*.

Il est indispensable d'obtenir au préalable cette courbe à jeun, quand on étudie la leucocytose digestive d'un sujet. La comparaison des deux courbes permet alors de formuler des conclusions.

De même, pour étudier la leucocytose dans les pyrexies, où les causes d'erreur sont portées à leur maximum, il conviendrait d'opérer strictement à jeun, et d'établir une courbe pour caractériser, avec quelque vraisemblance, l'état leucocytaire réel du sujet.

7° La digestion du lait (lait maternel ou lait de vache) ne produit généralement pas de leucopénie vraie chez l'enfant, et seulement une hyperleucocytose plus ou moins marquée et tardive.

En général, les courbes digestives oscillent d'une façon absolument irrégulière et il est impossible d'en isoler certains types.

8° La mononucléose, de règle chez le nourrisson normal à jeun, a toujours persisté pendant la digestion.

9° Dans les cas d'athrepsie et d'hypotrophie grave, l'ingestion de lait a produit, quatre fois sur cinq, une leuco-

pénie brusque et considérable, environ une heure ou une heure et demie après le début de la digestion, accompagnée d'une inversion de la formule leucocytaire (polynucléose).

Cette crise sanguine nous a semblé suffisamment caractérisée pour être assimilée au choc hémoclasique.

Elle traduirait ainsi une insuffisance protéopexique du foie.

Il nous faut ajouter que l'examen anatomo-pathologique n'a pas révélé de lésions bien caractérisées de cet organe.

10° La valeur clinique de l'hémoclasie digestive chez le nourrisson, tout au moins dans l'athrepsie confirmée, est bien minime. Elle n'apporte aucun élément nouveau au diagnostic et au pronostic de ce syndrome.

Vu :

Nancy, le 23 novembre 1922,

Le Président de la Thèse :

P. HAUSHALTER.

Vu :

Nancy, le 27 novembre 1922,

Le Doyen :

E. MEYER.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Nancy, le 28 novembre 1922.

Le Recteur de l'Académie :

CH. ADAM,

Membre de l'Institut.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- 1 ABEL et BRENAS. — Des variations du taux leucocytaire chez le nourrisson (*C. R. Soc. Biologie*, 14 février 1922).
- 2 ABEL et BRENAS. — Recherches sur la leucocytose digestive du nourrisson (*C. R. Soc. Biologie*, 13 mai 1922).
- 3 ADELSBERGER (M^{lle}). — *Zeitschrift f. Kinderheilkunde*, 1921, n° 29, p. 156.
- 4 AUBERTIN E. — Valeur pratique de l'hémoclasie digestive (*C. R. Soc. Biol.*, 1922, LXXXVI, p. 369).
- 5 AURICCHIO. — Leucocytose digestive du nourrisson sain et atteint de troubles de la nutrition (*Pediatrics*, Naples, 1920, fasc. 28).
- 6 AURICCHIO et CARONIA. — Sur la genèse de la réaction leucocytaire durant la digestion du nourrisson (*Pediatrics*, 1920, fasc. 24).
- 7 BARBOSA. — Cité dans *Archives de Médecine des Enfants*, décembre 1921.
- 8 BRODIN et RICHET Fils. — Identité des crises hémoclasiques peptoniques et anaphylactiques (*C. R. Soc. Biol.* 12 février 1921).
- 9 BRODIN et SAINT-GIRONS. — (*C. R. de l'Académie des Sciences*, 1908, 1^{er} semestre).
- 10 BRULÉ. — Insuffisance hépatique et rétention biliaire (*Journal médical français*, février 1922, p. 77).
- 11 BRULÉ et GARBAN. — (*R. C. Soc. Biol.* 12 mars 1921.)
- 12 CAMUS et PAGNIEZ. — (*C. R. Soc. Biol.* 25 janv. 1908-27 juin 1908.)

- 13 CLAISSE. — Influence des bains chlorurés sodiques sur la leucocytose à l'état normal (*C. R. Soc. Biol.* 1902, p. 612).
- 14 CRIADO et PADILLA. — Sur les variations leucocytaires en rapport avec les changements d'attitude (*Arch. de Card. y Hemat.*, sept.-oct. 1920, p. 369).
- 15 DORLENCOURT et BANU. — (*Société de Pédiatrie*, juil. 1919.)
- 16 DORLENCOURT et BANU. — Congrès de Physiologie, juillet 1920.
- 17 DORLENCOURT et BANU. — Leucocytose digestive chez le nourrisson normal (*Soc. de Pédiatrie*, 15 juin 1920).
- 18 DORLENCOURT, BANU et PAYCHÈRE. — Pédiatrie pratique, août 1920.
- 19 DORLENCOURT et BANU. — Leucocytose digestive au cours des diarrhées communes de la première enfance (*C. R. Soc. Biol.*, 5 mars 1921).
- 20 DORLENCOURT et BANU. — *Soc. de Pédiatrie*, 19 avril 1921.
- 21 DORLENCOURT, BANU et PAYCHÈRE. — *C. R. Soc. Biologie*, 9 juillet 1921.
- 22 DORLENCOURT, BANU et PAYCHÈRE. — *Paris Médical*, 13 août 1921.
- 23 FIESSINGER (N.) — Le rôle oxydases leucocytaires dans le choc hémoclasique (*Journal Médical Français*, juin 1920).
- 24 FIESSINGER (N.) et CLOGNE. — La fonction du foie dans le métabolisme protéique (*Journal Médical Français*, février 1922).
- 25 GARRELON et SANTENOISE. — Variations leucocytaires du choc peptonique et modifications du système nerveux organo-végétatif (*C. R. Soc. Biol.*, 19 novembre 1921).
- 26 GASTOU. — Le Foie infectieux. Thèse Paris, 1893.
- 27 HAYEM. — *Du sang et de ses altérations anatomiques*, pp. 101 et 180.

- 28 HAYEM. — *Recherches sur l'anatomie normale et pathologique du sang*, p. 6.
- 29 HESS et SEYDERHELM. — Influence du cri sur la leucocytose, in *Le Nourrisson*, mars 1920.
- 30 JEORGENSEN. — *C. R. Soc. Biol.*, 1920, p. 689.
- 31 JOUFFRAULT. — *Recherches sur la circulation artérielle du nourrisson*. Thèse Paris, 1919-1920.
- 32 KOPACZEWSKI. — Etats de choc (*Presse Médicale*, 12 novembre 1921).
- 33 KROLUNITZKY. — *C. R. Soc. Biol.*, n^{os} 25 et 34, 1913, et Thèse de Paris, 1914 (*Rôle des Leucocytes dans la Digestion*).
- 34 KRÜGER. — *Monatschrift f. Kinderheil*, 1921, n^o 21, p. 257.
- 35 LABBÉ (M.). — Insuffisance hépatique et acidose (*Journal Médical Français*, n^o 2, 1922).
- 36 LANGLE. — *L'épreuve de l'hémoclasie digestive chez l'enfant*. Thèse Paris, 1921.
- 37 LEENHARDT. — *Pratique des Maladies des Enfants*, III, p. 315.
- 38 LE NOIR, RICHET Fils et JACQUELIN. — *Société Méd. des Hôp.*, 4 février 1921).
- 39 LESNÉ et BINET. — *Physiologie normale et pathologique du nourrisson*, 1921.
- 40 LESNÉ et LANGLE. — *Pédiatrie Pratique*, 5 août 1920.
- 41 LESNÉ et LANGLE. — Leucocytose chez l'enfant (*Soc. Pédiatrie*, 15 mars 1921).
- 42 LESNÉ et LANGLE. — Leucocytose chez les athrepsiques (*Soc. Pédiatrie*, 19 avril 1921).
- 43 LESNÉ et DREYFUS. — Influence de l'hyperthermie expérimentale sur la composition du sang (*C. R., Soc. Biol.*, 1908, I, p. 571).

- 44 LUCIEN. — Lésions du foie dans l'athrepsie (*C. R. Soc. Biol.*, 1908, I, p. 559).
- 45 LUMIÈRE (A.). — *Biocolloïdologie* (Masson, 1921).
- 46 MARFAN. — Hypotrophie et Athrepsie (*Le Nourrisson*, 1921, n° 2).
- 47 MAURIAC. — Le globule blanc (*La Médecine*, 1921, n° 12).
- 48 MAURIAC. — Epreuve de l'hémoclasie digestive dans l'insuffisance hépatique (*Journ. de Médéc. de Bordeaux*, 10 juillet 1921).
- 49 MAURIAC et CABOUAT. — Variations de la formule leucocytaire chez l'homme normal (*Paris Médical*, 21 mai 1921).
- 50 MAURIAC et MOUREAU. — La fragilité leucocytaire (*Journal Médical Français*, 1920).
- 51 MAURIAC et RAGOT. — A propos de l'hémoclasie digestive (*Journal de Médecine de Bordeaux*, 1921, n° 12).
- 52 MÉRY. — Discussion à la Société de Pédiatrie, 19 avril 1921.
- 52 bis. E. MEYER et P. MATHIEU. — Physiogénie de l'innervation vasomotrice (*C. R. Soc. Biol.*, tome LXXXIII, 10 mars 1920).
- 53 MICHEL. — *Leucocytose digestive et variations leucocytaires chez l'enfant*. Thèse Paris, 1921-1922.
- 54 MINET. — *Contribution à l'étude du sang dans l'athrepsie*. Thèse Lille, 1907-1908.
- 55 MÜLLER. — Contribution à l'étude de la leucocytose digestive (*Zeitschrift für exper. Pathol.*, 1920, t. XXI, fasc. 1).
- 56 NICOLAS et COT. — *Archives de Médecine expérimentale*, t. XVII, 1905.
- 57 ODDO et BORIE. — *C. R. Soc. Biol.*, 1921.
- 58 PAGNIEZ. — Variations brusques leucocytaires en fonction de la pression artérielle (*Presse Médicale*, 11 juin 1910).

- 59 PAGNIEZ. — Variations brusques de la formule leucocytaire par action nerveuse immédiate (*C. R. Soc. Biol.*, 1921, p. 766).
- 60 PAGNIEZ et PLICHET. — Rapidité d'ingestion et hémoclasie digestive (*Soc. Méd. des Hôp.*, 1921, n° 23, p. 988).
- 61 PAGNIEZ et DE GENNES. — Urticaire par tachyphagie (*Soc. Méd. des Hôp.*, 1921, n° 14, p. 577).
- 62 RICHET. — La réaction leucocytaire (*Pr. Méd.*, 1913, n° 54).
- 63 RICHET et LASSABLIÈRE. — *Presse Médicale*, 2 juillet 1913.
- 64 RICHET Fils et GODLEWSKI. — Causes, diagnostic et mécanisme des chocs (*Journ. Méd. Franç.*, mars 1922).
- 65 RIEUX. — *Précis d'hématologie et de cytologie*.
- 66 SCHIFF. — Déviation à gauche du schéma d'Arneth, au cours du choc (*C. R. Soc. Biol.*, 18 mars 1922).
- 67 SCHIFF et FROMMEL. — Modifications immédiates du taux leucocytaire par ponction évacuatrice (*C. R. Soc. Biol.*, 4 février 1922).
- 68 SCHIFF et STRANSKY. — *Jahrbuch für Kinderheilkrank*, 1921, p. 286.
- 69 SCHÜTGEN. — De l'influence du froid sur les leucocytes du sang (*Zeitschrift f. Klinik. Méd.*, 1921, n° 64).
- 70 SERVANTIE, PAUZAT et MONOD. — Communication à la Société anatomo-clinique, in *Journal de Médecine de Bordeaux*, 1921, n° 12.
- 71 TINEL et SANTENOISE. — Variations brusques de la formule leucocytaire sous l'influence d'actions nerveuses (*C. R. Soc. Biol.*, 22 octobre 1921).
- 72 TINEL et SANTENOISE. — Vago-sympathique et choc anaphyctique (*Journ. Méd. Français*, mars 1922).
- 73 VANSTENBERGHE et BRETON. — *Archives de Médecine expérimentale*, 1905, XVII, p. 471.
- 74 VERNET. — *Formule hémoleucocytaire du nourrisson*. Thèse Montpellier, 1903-1904.

- 75 VINCENT. — Sur la leucocytose produite par hyperthermie expérimentale (*C. R. Soc. Biol.* 1902, p. 1085).
- 76 WEILL (P.). — A propos de la leucocytose digestive (*C. R. Soc. Biol.*, 16 avril 1920).
- 77 WIDAL, ABRAMI, BRISSAUD. — *Presse Médicale*, 3 avril 1920.
- 78 WIDAL, ABRAMI, JANCQVESCO. — *Presse Médic.*, 11 déc. 1920.
- 79 WIDAL. — *Presse Médicale*, 12 février 1921.
- 80 WORINGER (P.). — Physiologie normale et pathologique du nourrisson, in *Journal de Médecine de Paris*, 15 juillet 1922.
- 81 YTHIER. — *Interprétation de l'épreuve de l'hémoclasie digestive en clinique*. Thèse Bordeaux, 1921.
-

Imp. M. COLIN, 11, Rue des Quatre-Eglises, NANCY
